Aus der Fettstoffwechselambulanz
(Leiter: Prof. Dr. W. Schwartzkopff)
der Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin
im Klinikum Westend

HYPERLIPOPROTEINÄMIE - ein Risikofaktor bei peripheren arteriellen Verschlußkrankheiten

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Sabine Thonig

aus Berlin

1974

Aus der Fettstoffwechselambulanz
(Leiter: Prof. Dr. W. Schwartzkopff)
der Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin
im Klinikum Westend

HYPERLIPOPROTEINÄMIE - ein Risikofaktor bei peripheren arteriellen Verschlußkrankheiten

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Sabine Thonig

aus Berlin

Referent: Prof.Dr.W. S c h w a r t z k o p f f

Korreferent: Prof.Dr.H.-J. D u l c e

Gedruckt mit Genehmigung der MedizinischenFachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 3o.4.1974

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.	Zielsetzung	1
II.	Methodik	1
III.	Einleitung	8
IV.	Ergebnisse	14
	1. Wie häufig kommen unter klinisch Gesunden und bei peripherem arteriellem Gefäßverschluß Hyperlipoproteinämien vor und bedeuten sie einen Risikofaktor?	15
	2. Überwiegt bei den untersuchten Patienten die Triglycerid- oder die Cholesterinämie?	20
	3. Welcher der von FREDRICKSON klassifizierten Typen II-IV ist für die Entstehung degenerativer Gefäßerkrankungen bevorzugt anzuschuldigen?	21
	a) Herzinfarkt und Diabeteshäufigkeit bei peripheren arteriellen Verschlußkrankheiten	25
	4. Findet sich eine dem jeweiligen Hyperlipoproteintyp entsprechende charakteristische Lokalisation degenerativer Veränderungen an den Gefäßen?	29
	5. Welche anderen Risikofaktoren müssen bei diesen Patienten noch mitberücksichtigt werden?	34
V.	Diskussion	38
VI.	Zusammenfassung	45
VII.	Literaturverzeichnis	46

Tabellenverzeichnis

I. Zielsetzung

In der vorliegenden Arbeit wird untersucht, welchen Einfluß Hyperlipoproteinämien auf die Entstehung von Verschlüssen im Bereich der Becken- und Beinarterien haben. Als Vergleich wird die Häufigkeit der Hyperlipoproteinämien (HLP) unter Normalpersonen dargestellt und das Vorkommen von HLP bei 188 Verschlußkranken aufgezeigt. Es erfolgt dabei eine Aufteilung in die Typen I - V (nach FREDRICKSON), wobei geklärt werden soll, ob die Hypercholesterinämie, d.h. der Typ IIa oder die gemischten Hypercholesterin- und Hypertriglyzeridämien, d.h.die Typen IIb, IV und V bevorzugt zum Auftreten der peripheren arteriellen Verschlußkrankheiten führen. Außerdem werden weitere Risikofaktoren in Erwägung gezogen, die in Kombination mit Hyperlipoproteinämien die Erkrankungswahrscheinlichkeit bestimmen.

II. Methodik

Kollektiv

Es wurden 188 Patienten (32 Frauen und 152 Männer) ausgewählt, bei denen die Gefäßverschlüsse im Bereich der Becken- und Beinarterien lagen. Die auf arteriosklerotischer Basis entstandenen Verschlüsse waren alle angiographisch[+)] entweder durch eine lumbale Aortographie oder durch eine Femoralis-Angiographie nachgewiesen und gesichert worden.

[+)] Herrn Dr.Sonderkamp - Klinikum Westend - danke ich für die Überlassung der Röntgenbefunde.

Alle Patienten waren gefäßchirurgisch[+)] behandelt, einzelne Fälle auch amputiert worden. Bei der Einbestellung wurde den Patienten schriftlich mitgeteilt, zur Untersuchung morgens nüchtern, d.h.nach 12-stündiger Nahrungskarenz, zu erscheinen.
Sie wurden zuerst gemessen und gewogen und ihre Anamnese bezüglich der Dauer der Erkrankung, des erstmaligen Auftretens von Claudicatio intermittens, von Diabetes mellitus, von Herzinfarkt und Hypertonie sowie der Lebensgewohnheiten, besonders Rauchen (seit wann-, wieviel Zigaretten etc.pro Tag- über welchen Zeitraum-?),erhoben.

Im Nüchternserum wurden das Cholesterin, die Triglyzeride bestimmt und die Lipidelektrophorese ausgeführt. Bei Patienten mit hohen Triglyzeridwerten und anamnestisch nicht bekanntem Diabetes wurde ein oraler Glucose-Toleranz-Test durchgeführt:

> Nach der Entnahme von 1o ml Nüchternblut wurden 1oo g Glucose peroral verabreicht. Nach 6o Min. und 12o Min. wurden wieder je 1o ml Venenblut entnommen und daraus die Blutzucker- und Insulinkonzentrationen bestimmt.

Eine pathologische Glucosetoleranz lag vor, wenn die Blutzuckerwerte nach 6o Minuten über 16o mg% und nach 12o Minuten über 12o mg% betrugen.

[+)] Herrn Prof.Dr.B.Krüger danke ich für die Einsichtnahme in die operativen Protokolle.

A. Triglycerid-Konzentration im Serum

Zur Bestimmung wurde die Testcombination "Neutralfette" (Triglyceride) von Fa.Boehringer/Mannhein verwendet.

Prinzip: Die Bestimmung erfolgt nach dem Prinzip des gekoppelten optischen Tests. Die Neutralfette werden enzymatisch über ihren Glycerin-Gehalt bestimmt. Dabei wird das nach der Verseifung mit äthanolischer Kalilauge entstandene Glycerin in der durch Glycerokinase (GK) katalysierten Reaktion durch ATP zu Glycerin-1-phosphat phosphoryliert

$$\text{Glycerin} + \text{ATP} \overset{\text{GK}}{\rightleftharpoons} \text{Glycerin-1-phosphat} + \text{ADP}$$

Mittels der Pyruvatkinase (PK) wird das entstandene ADP durch Phospho-enol-pyruvat (PEP) unter Freisetzung von Pyruvat (BTS) wieder in ATP überführt.

$$\text{PEP} + \text{ADP} \overset{\text{PK}}{\rightleftharpoons} \text{BTS} + \text{ATP}.$$

Das hier entstandene Pyruvat wird durch NADH mittels der Lactatdehydrogenase (LDD) zu Laktat hydriert, wobei NADH zu NAD oxidiert wird.

$$\text{BTS} + \text{NADH} + \text{H}^+ \overset{\text{LDH}}{\rightleftharpoons} \text{Laktat} + \text{NAD}^+$$

Die hierbei verbrauchte NADH-Menge ist äquivalent der entstandenen Glycerin-Menge. NADH wird als Meßgröße aufgrund seiner Absorption bei 366, 34o oder 334 nm bestimmt. Das bedeutet, daß bei Zugabe von Glycero-kinase eine Abnahme der Extinktion erfolgt ($E_1 - E_2 = E$).

Vorgehen

I. Verseifung.

o,2 ml Serum

o,5 ml äthanolische Kalilauge.

in ein Zentrifugenglas pipettieren, mischen und mit Parafilm fest verschließen. 3o Minuten bei 7o°C im Wasserbad lassen, danach auf Raumtemperatur abkühlen. Anschließend 1 ml o,15 M Magnesiumsulfatlösung zugeben, gut mischen und zentrifugieren. o,5 ml des Überstandes wird nun zur Glycerinbestimmung eingesetzt.

II. Bestimmung der Neutralfette.

Reagentien

1) Puffer: o,1 M Triäthanolamin-Puffer
pH: 7,6
4 mM Magnesiumsulfat

2) NADH/ATP/PEP-Gemische;
enthält: 6 mM NADH
33 mM ATP
11 mM PEP

3) LDH/PK-Gemisch
enthält: 2 mg LDH/ml
1 mg PK/ml

4) Glycerokinase
2 mg GK/ml

Diese Lösungsgemische werden in obengenannter Reihenfolge in folgenden Mengen in eine Glasküvette (1 cm Schichtdicke) pipettiert,

2,5 ml	Lösung 1	(Puffer)
o,1 ml	Lösung 2	(NADH/ATP/PEP)
o,5 ml	Überstand	
o,o2 ml	Suspension 3	(LDH/PK)

mit einem Plastikspachtel gut gemischt und lo Minuten bei Raumtemperatur stehen gelassen. Dann Extinktion E_1 messen. Nach Zugabe von o,o2 ml Lösung 4 (GK) mißt man nach weiteren lo Minuten Extinktion E_2.
Um den Leerwert zu ermitteln, wird die Bestimmung mit destilliertem Wasser statt mit dem Überstand durchgeführt. Die hierbei entstandene Extinktionsdifferenz $E_{Leerwert}$ wird von der E-Probe abgezogen.

III. Berechnung

$$(E_{Probe} - E_{Leerwert}) \times 1432 = C \text{ (mg\%)}$$

Die in dieser Arbeit verwendete Mengenangabe mg% entspricht mg/loo ml.

B. Cholesterin - Konzentration im Serum

Prinzip: Cholesterin wird direkt im Serum ohne Enteiweißung bestimmt. Es bildet mit Essigsäureanhydrid und konzentrierter Schwefelsäure blau-grüngefärbte Verbindungen, deren Farbintensität proportional der Cholesterin-Konzentration im Serum ist und bei einer Wellenlänge von 58o nm mit dem Eppendorf-Photometer gemessen wird.

Reagentien:

1) Standard-Lösungen

1oo mg%

2oo mg%

3oo mg%

Standardisiertes Testserum der Fa.Hyland.
Standardisierte Lösungen PRECISET der Fa.Merck.

2) Lösungen 5o mM Dimethylbenzolsulfonsäure

7,o M Essigsäure

6,5 M Essigsäureanhydrid.

3) Konzentrierte Schwefelsäure

Vorgehen: Reagentien 1) und 2) und o,1 ml Serum im Reagenzglas pipettieren, gut mischen und 5o Minuten im Wasserbad von 25°C stehen lassen. Nach Zugabe von o,5 ml Schwefelsäure und gründlichem Schütteln die Mischung für 1o Minuten im Wasserbad stehen lassen. Anschließend die Probe gegen den Leerwert messen.

Berechnung: $E_{Probe} - E_{Leerwert} = E$

E x Faktor = C (mg%)

Faktor: E Standard - E Leerwert = E Standard 1oo/2oo/3oo

E Standard 1oo + 1/2 Standard 2oo + 1/3 E Standard 3oo

$$F = \frac{\text{= E Standard (gesamt)}}{\text{E Standard gesamt}} \quad \text{1oo}$$

C. Idealgewicht

Die Berechnung erfolgt nach der Formel

(kg) Idealgewicht = Größe (cm) - 1oo - $\frac{\text{Größe (cm) - 15o}}{4}$

D. Mittlerer arterieller Blutdruck (mm Hg)

MAP = diastolischer Druck (mm Hg) + 43% Blutdruckamplitude

E. Lipoproteinelektrophorese in Agarose-Gel wurde nach der von RAPP und KAHLKE (1968) beschriebenen Methode durchgeführt.

F. Blutzucker-Bestimmung

erfolgte nach der Glucose-Oxydase-Perid-Methode mit der Testkombination der Fa.Boehringer/Mannheim.

G. Insulin-Konzentration

mit dem Radio-Immunbesteck der Fa.Hoechst.

Zur Kontrolle der Triglyzerid- und Cholesterin-Bestimmungen wurden die standardisierten Lösungen PRECISET der Fa.Merck und das Testserum Q-PAK der Fa.Hyland verwendet.
Für die Triglycerid-Bestimmung betrug die nach der Formel[+] berechneten Standardabweichungen S für das Hylandserum bei 5oo Bestimmungen 6,o8 mg%. Daraus ergab sich bei einer mittleren Konzentration von 134 mg% ein Variationskoeffizient[++] von ± 4,52 %.
Bei der Bestimmung des Gesamt-Cholesterins wurden die Kontrollen mit dem Hylandserum und den Standardlösungen PRECISET, deren Konzentrationen 1oo mg/1oo ml, 2oo mg/1oo ml, 3oo mg/1oo ml und 4oo mg/1oo ml betrugen, durchgeführt. Hierbei ergaben sich für die einzelnen Konzentrationen folgende Standardabweichungen und Variationskoeffizienten (VK):

1oo mg% s = 3,34 mg%	VK = 3,32 %
2oo mg% s = 3,27 mg%	VK = 1,64 %
3oo mg% s = 5,51 mg%	VK = 1,87 %
4oo mg% s = 9,46 mg%	VK = 2,33 %.

Für das Hylandserum, dessen mittlere Konzentration mit 176 mg% angegeben wurde, betrugen die Standardabweichung 5,94 mg% und der Variationskoeffizient 3,37 %.

+) $S = \sqrt{\frac{\sum d^2}{n-1}}$

++) $VK = \frac{S \cdot 1oo}{\bar{x}}$

d = Abweichung vom Mittelwert $\bar{x}$
n = Anzahl der Bestimmungen

III. Einleitung

Das Vorkommen eines erhöhten Fettgehaltes im Nüchternserum nennt man Hyperlipidämie. Klinisch am wichtigsten von allen Lipiden sind die Triglyceride und das Gesamtcholesterin.

Lipide und Lipoide im Serum

Gesamt-Lipide:
- Triglyceride (Neutralfette)
- Gesamt-Cholesterin
- Phosphatide
- Cerebroside
- Carotinoide
- Gallensäuren
- Steroid-Hormone u.a.

Da die Lipide normalerweise nicht im Plasma löslich sind, erscheinen sie an Eiweißpartikel (Globuline) gekoppelt als Lipoproteide. Ihre oathologische Vermehrung imponiert daher als "Hyperlipoproteinämie". Die Lipoproteide lassen sich durch unterschiedliche Struktur ihres Proteinanteiles in mehrere elektrophoretisch trennbare Fraktionen unterteilen:

1. Chylomikronen
2. ß - Lipoproteine
3. prä-ß-Lipoproteine
4. α-Lipoproteine

Das Cholesterin wird überwiegend in den ß-Lipoproteinen transportiert. Die Triglyceride sind Hauptbestandteile der Chylomikronen und der prä-ß-Lipoproteine. Nimmt die Konzentration eines Lipoproteins im Serum zu, dann werden entsprechend seiner Zusammensetzung die Konzentrationen

seiner Bestandteile ebenfalls zunehmen. Im Falle einer Erhöhung der Konzentration der ß-Lipoproteine kommt es zu einer Hypercholesterinämie. Die α-Lipoproteine enthalten in höchster Konzentration die Phosphatide.

Nach FREDRICKSON unterscheidet man fünf Typen der Hyperlipoproteinämien, die durch die Erhöhung bestimmter Lipoproteine im Serum charakterisiert sind. Typ I - IV unterscheiden sich pathogenetisch. Typ V stellt dagegen keine pathogenetische Einheit dar.

Die Typen der Hyperlipoproteinämien

I. Beim Typ I sind Chylomikronen nach 12-stündigem Fasten im Serum nachweisbar. Die exogenen Triglyceride sind erhöht.

II. Der nächste Typ II wird in 2 Gruppen unterteilt:
   a) Typ IIa ist charakterisiert durch eine Erhöhung der ß-Lipoproteine, begleitet von einer vermehrten Cholesterinkonzentration.
   b) Typ IIb wird erkannt an der Vermehrung der ß-und prä-ß-Lipoproteine. Er zeigt sich in einer gleichzeitig erhöhten Cholesterin- und Triglyceridkonzentration.

III. Beim Typ III liegt ein atypisches ß-Lipoprotein sehr niedriger Dichte vor, welches als breite Bande im ß-Bereich wandert. Auch sind die Triglyceride und das Cholesterin gleichermaßen erhöht. Dieser Typ kann nur durch Ultrazentrifugation und anschließende Elektrophorese klassifiziert werden.

IV. Der Typ IV hat als Charakteristikum eine Vermehrung der prä-ß-Lipoproteine mit hoher Triglycerid-Konzentration bei normalem Cholesterin der ß-Lipoproteine.

V. Typ V zeigt eine Vermehrung der prä-ß-Lipoproteine mit Vorhandensein von Chylomikronen. Dementsprechend sind die endogenen und exogenen Triglyceride erhöht.

Ätiologie und Risikofaktoren

Unter arteriellen Verschlußkrankheiten versteht man nach RATSCHOW (1959) alle durch Einengung oder Verlegung des Arterienlumens bedingten Durchblutungsmangelzustände. Die ihnen zugrundeliegenden ätiologisch, pathogenetisch und morphologisch unterschiedlichen Prozesse betreffen in der Regel das gesamte Arteriensystem. Von peripheren arteriellen Verschlußkrankheiten spricht man beim Befall der Arterien der Extremitäten.

Die arteriellen Verschlußkrankheiten der Gliedmaßen betreffen vorwiegend das männliche Geschlecht. Das Verhältnis Männer : Frauen beträgt im Durchschnitt 4 : 1 (RATSCHOW 3:1 (1959); HESS 3:1 (1959);JÜRGENS 11:1 (1960); ABU-ROMEH 4:1 (1964). Bei jüngeren Menschen bis zum 40.Lebensjahr besteht nur ein geringer geschlechtsgebundener Unterschied in der relativen Häufigkeit der Arterienverschlüsse, die bei Männern nur etwa 13% über der von Frauen liegt (WIDMER,1963). In den höheren Altersgruppen von 40 bis 70 Jahren sind Gefäßverschlüsse bei Männern etwa 1,6 mal so häufig wie bei Frauen. Das Häufigkeitsmaximum der arteriellen Verschlußkrankheit der unteren Gliedmaßen wurde bei Männern in der zweiten Hälfte der 6.Lebensdekade, bei Frauen durchschnittlich ein Jahrzehnt später festgestellt. Gleiche Ergebnisse fanden HASSE (1959), ABU-ROMEH (1964), HILD (1965) .

Die Ätiologie dieser Erkrankung ist unterschiedlich. WINIWARTER (1879) deutete und beschrieb sie als entzündlich. Er grenzte seine Befunde jedoch nicht gegen die Arteriosklerose ab, die bis in das erste Jahrzehnt des 2o. Jahrhunderts als Ursache galt. Gegen die entzündliche Genese spricht die Tatsache, daß die Angiitiden nur selten zu multiplen Obliterationen führen.

Was spielt sich nun pathophysiologisch an der Gefäßwand ab?

Die Befunde der Pathologie basieren überwiegend auf der Untersuchung von Amputationspräparaten bzw. den Gefäßen Verstorbener.

Schon ganz früh ist die Membrana elastica hinter einem Intimaschwellherd aufgesplittert. Die Ursache ist in einer Hypoxämie zu sehen, die durch Ablagerungen an der Gefäßwand bedingt ist.

Als Ablagerungen wurden in höherem Alter der Cholesterinfilm auf dem Endothel, Ansammlungen von Chylomikronen sowie der Fibrinfilm bei Infektionen gefunden. Die Niederschläge fettiger Substanzen am Endothel und die darauf folgende Einlagerung in die Media wirken nun auf die Thrombogenese. Durch die Splitterungen in der Elastica interna findet der vom Blut herwirkende Kompressionsdruck ein verringertes Widerstandslager, der Filtrationsdruck steigt und die Transsudation nimmt zu. LINZBACH zeigte, daß hier feste Relationen zwischen den herrschenden Drucken und der zunehmenden Wandverdickung bestehen. Je höher der intravasale Druck, um so stärker reicht seine Kompression an diesem Punkt in die umgebenden Gewebe hinein, die durch den hohen Transfusionsdruck mit großmolekularen Stoffen und Albuminen und Lipiden infiltriert werden. In die sogenannte "weiche Stelle"

strömt durch den dort erniedrigten Gewebsdruck aus den Nachbarbezirken Gewebsflüssigkeit ein. Dadurch schwillt der Herd selbst mehr und mehr an, die benachbarten intimale Zone wird immer dicker. Die so geschädigte Gefäßwand produziert vermehrt Gewebethrombokinase, die nun die örtliche Entstehung von Thromben fördert und eine Lumeneinengung zur Folge hat.

Welche Faktoren fördern nun die Hypoxämie der Gefäßwand und damit die Entstehung degenerativer Veränderungen?

Die hierfür verantwortlichen Teilfaktoren sollen jetzt genannt werden:

1. Alter und Geschlecht

Im mittleren und höheren Alter sind periphere arterielle Verschlußkrankheiten häufiger als in der Jugend. Dies liegt daran, daß mit fortschreitendem Lebensalter die Voraussetzungen gegeben sind, derartige Prozesse zu erleben, die in biologischen Strukturumwandlungen der Eiweißkörper und verringerten Stoffwechselvorgängen bestehen.

2. Familiäre Disposition

Beobachtungen zeigten gehäuft diese degenerativen arteriellen Veränderungen bei gleichzeitiger Neigung zu Krampfadern und Thrombosen. Es ist bisher nicht erwiesen, ob es sich um Erbeigenschaften oder um gleichartige äußere Noxen handelt.

3. Rauchen

Der Einfluß des Nikotins ist bisher nue epidemiologisch erfaßt worden, während eine Veränderung des Stoffwechselgeschehens noch nicht nachgewiesen werden konnte.

4. Hypertonie

Der Hochdruck fördert allgemein die Alterung der Gefäße, speziell aber die Bildung von Verschlußherden.

5. Hormone

Erwähnt seien Stoffwechselstörungen wie Diabetes mellitus, Myxoedem und Morbus Cushing.

6. Hyperlipoproteinämien,

die hier diskutiert werden.

7. (Adipositas, psychologische, soziale und ökonomische Faktoren).

IV. Ergebnisse

Über die Häufigkeit und die Bedeutung von Fettstoffwechselstörungen bei der Entstehung peripherer degenerativ arterieller Gefäßverschlüsse existieren wenige Informationen. Ferner besteht Unklarheit darüber, ob die Hyperlipoproteinämietypen II - V eine unterschiedliche Aggressivität auf das Gefäßsystem ausüben und ob ihnen überhaupt ein Stellenwert in der Arteriosklerosegenese zukommt. Bei peripherer arterieller Verschlußkrankheit haben CARLSON (196o), ALBRINK (1959), BEYRER (1968) sowie GREENHALGH (197o) gehäuft erhöhte Triglycerid- und prä-ß-Lipoproteinwerte festgestellt und diese mit als Teilursache der peripheren Verschlußkrankheit angesprochen. Im Gegensatz hierzu halten HEINLE (1969) und Mitarb. sowie LEREN und Mitarb. (1971) die reine Hypercholesterinämie, d.h. den Typ IIa, für die Entstehung der Arteriosklerose für weitaus bedeutsamer als den Typ IV.

Wegen dieser divergierenden Befunde und Auffassungen wurde bei 188 Patienten mit angiographisch und operativ gesicherter arterieller peripherer Verschlußkrankheit folgende Thematik bearbeitet:

1. Wie häufig kommen unter klinisch Gesunden und bei peripherem arteriellem Gefäßverschluß Hyperlipoproteinämien vor und bedeuten sie einen Risikofaktor?

2. Überwiegt bei den untersuchten Patienten die Triglycerid- oder die Cholesterinämie?

3. Welcher der von FREDRICKSON klassifizierten Typen II-IV ist für die Entstehung degenerativer Gefäßerkrankungen bevorzugt anzuschuldigen?

4. Findet sich eine dem jeweiligen Hyperlipoproteintyp entsprechende charakteristische Lokalisation degenerativer Veränderungen an den Gefäßen?

5. Welche anderen Risikofaktoren müssen bei diesen Patienten noch mitberücksichtigt werden?

Zu 1) Wie häufig kommen unter klinisch Gesunden und bei peripherem arteriellem Gefäßverschluß Hyperlipoproteinämien vor und bedeuten sie einen Risikofaktor?

Wenn Hyperlipoproteinämien einen Risikofaktor für degenerative Gefäßerkrankungen darstellen, dann sollten sie bei Gefäßpatienten häufiger als bei gesunden Patienten gleichen Alters angetroffen werden. Bislang ist jedoch noch nicht hinreichend geklärt, ob und in welchem Umfang überhaupt die wichtigsten Lipoproteinämietypen unter der Durchschnittsbevölkerung bei sogenannten "klinisch Normalen" vorkommen. Die Angaben über die Frequenz von Hyperlipoproteinämien schwanken zwischen 5 - 41% (Tab. 1).

Unter 1200 klinisch gesunden Personen der Medizinischen Poliklinik am Klinikum Westend fand die Arbeitsgruppe um SCHWARTZKOPFF (1972) in 17,5% der Fälle Hyperlipoproteinämien. Zu etwa gleichen Teilen waren dabei Typ IIa und Typ IV vertreten, wenn für die Klassifizierung als obere Cholesteringrenzwerte 250 mg% und für die Triglyceride 200 mg% angesetzt wurden. Hyperlipoproteinämien nehmen vom 20. bis zum 70.Lebensjahr zu (Abb.). In der 2. bis 4.Dekade fand sich bei klinisch Gesunden eine HLP-ämie-Häufigkeit von 10 - 15%. In der 5.Dekade konnten (bis zu maximal) 30% Hyperlipoproteinämien nachgewiesen werden. Dieser relativ hohe Prozentsatz bleibt mit 20 - 30% bis zum hohen Alter konstant. In der 2.-6.Dekade wer-

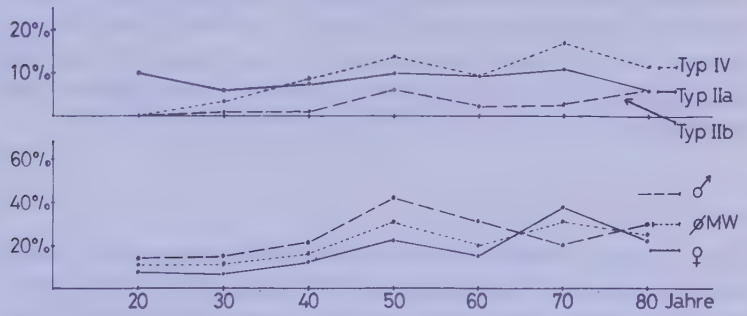
Häufigkeit von Hyperlipoproteinämien unter Normalpersonen.

Autor	n	Typ IIa	Typ IV	Total
Heinle et al / 69		3,0	8,0	11,0
Dyerberg et al./70	65 44	1,5 16,0	3 25,0	4,5 41,0
Jammarino /71	3549	7,9 CH > 260 mg %	14,8 TG > 200 mg %	22,7
Leren et al. / 71	207	18,4 CH > 275 mg %	2,4 TG > 200 mg%	20,8
Schwartzkopff et al. / 71	1200	8,1 Typ IIa 1,9 Typ IIb CH > 250 mg %	7,42 TG > 200 mg %	17,5

Tab. 1

den Hyperlipoproteinämien häufiger bei Männern als bei Frauen gefunden. Im höheren Lebensalter hingegen kommen Fettstoffwechselstörungen bei beiden Geschlechtern in etwa dem gleichen Prozentsatz vor.

Häufigkeit von Hyperlipoproteinämien bei 882 Männern und Frauen verschiedener Altersgruppen



Anzahl der untersuchten Personen:

n =	47	219	157	120	153	117	69
♂ =	15	82	59	46	42	52	24
♀ =	32	137	96	74	111	65	45

Abb.1

Der in jüngeren Altersgruppen bei Männern festgestellte generell höhere Anteil an Hyperlipoproteinämien als bei Frauen könnte auch eine Erklärung für das gehäufte Auftreten von degenerativen Gefäßerkrankungen bei Männern sein, worauf später noch eingegangen werden wird.
Aus Abb.1 wird ferner ersichtlich, daß die drei am häufigsten vorkommenden Hyperlipoproteinämietypen auch in den einzelnen Altersgruppen mit unterschiedlicher Verteilung angetroffen werden. Bei Jugendlichen findet man fast ausschließlich den Typ IIa. Erst von der 4.Dekade an über-

wiegt der Typ IV.

Während der Typ IIa auf die Geschlechter in etwa gleichmäßig verteilt ist, trifft dies für den Typ IV nicht zu (Abb. 2). Zwischen der 3.und 6.Dekade findet man bei Männern den Typ IV etwa doppelt so oft wie bei Frauen. Nach der 6.Dekade kommt er dann bei Frauen häufiger als bei Männern vor. Unter Berücksichtigung der alters- und geschlechtsabhängigen Manifestation von Hyperlipoproteinämien bei Normalpersonen soll jetzt die Frage beantwortet werden, ob und in welchem Umfang bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlußkrankheit Hyperlipoproteinämien angetroffen werden.

Abb. 3 zeigt das Verhältnis von Männern zu Frauen, sowie die prozentuale Verteilung der 188 Patienten auf die einzelnen Altersgruppen. Das Verhältnis von Gefäßkrankheiten bei Männern und Frauen beträgt 4:1. Die arteriellen Verschlußkrankheiten manifestieren sich überwiegend im 6.und 7.Lebensjahrzehnt. Vergleicht man die Häufigkeit der Hyperlipoproteinämien unter "Normalpersonen" mit derjenigen von Patienten mit peripheren arteriellen Verschlüssen, dann zeigt sich in Abb. 4 , daß Fettstoffwechselstörungen bei diesen Verschlußkranken 2 - 3 mal so häufig angetroffen werden als bei dem Vergleichskollektiv. WIDMER (1969) fand mit 39% HLP bei Verschlußkranken 2 mal so häufig Fettstoffwechselstörungen wie bei Normalpersonen (17,5%).

Verteilung des Typ IV bei Männern und Frauen in Abhängigkeit vom Lebensalter

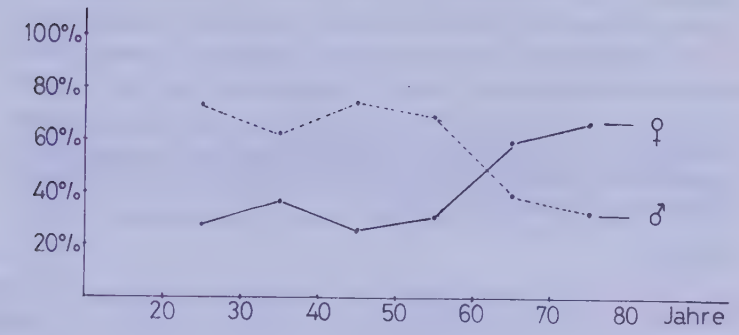


Abb. 2

Häufigkeit von peripheren Verschlußkrankheiten in Abhängigkeit zum Manifestationsalter bei Männern und Frauen.

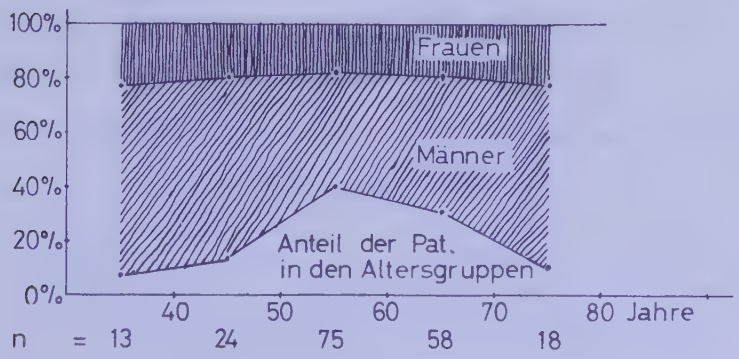


Abb. 3

Häufigkeit von Hyperlipoproteinämien bei Patienten mit arteriellen peripheren Verschlußkrankheiten (n= 154) und Normalpersonen (n = 1200)

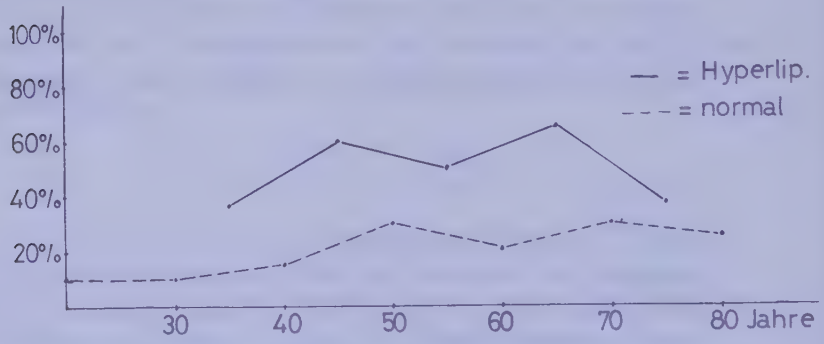


Abb. 4

Zu 2) **Überwiegt bei den untersuchten Patienten die Triglycerid- oder die Cholesterinämie?**

In der Literatur findet man unterschiedliche Befunde und Auffassungen darüber, inwieweit Hypertriglyzerid- oder Hypercholesterinämien mit Teilursache einer peripheren arteriellen Verschlußkrankheit sind. Schwierigkeiten ergeben sich in der Interpretation der Befunde, weil bisher keine eindeutigen Angaben darüber vorliegen, welche Triglyzerid- oder Cholesterinwerte noch normal oder schon als pathologisch zu bezeichnen sind. (Abb.5)

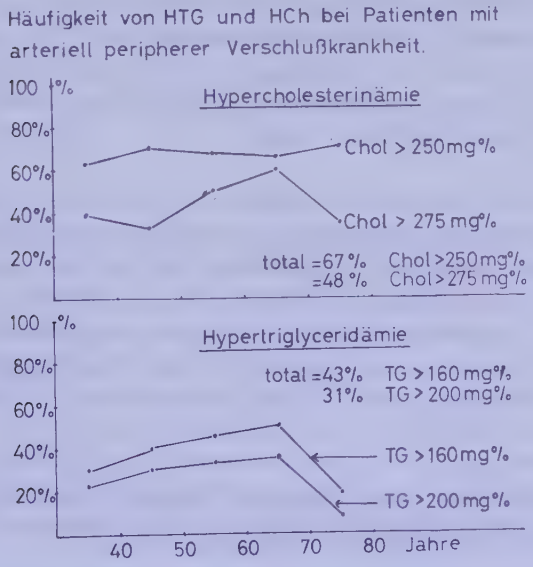


Abb.5:

Werden Cholesterinkonzentrationen von über 25o mg% und Triglyceridkonzentrationen von über 16o mg% schon als pathologisch angesehen, dann ergibt sich bei unseren /Fällen in 67% eine Hypercholesterinämie und in 43% eine Hypertriglyceridämie zwischen dem 3o.und 7o.Lebensjahr. Werden jedoch andererseits Cholesterinkonzentrationen von über 275 mg% und Triglyceridwerte von über 2oo mg% als pathologisch angesehen, dann findet man im Mittel aller Altersgruppen in 31% der Fälle eine Hypertriglyceridämie und in 48% der Fälle eine Hypercholesterinämie. Vergleichende Untersuchungen bei WOLLENWEBER (1971) ergaben bei einer oberen Normgrenze für Cholesterin von 28o mg% in 12,5% der Fälle eine Hypercholesterinämie, bei dem Triglyceridgrenzwert von 19o mg% in 27% der Fälle eine Hypertriglyceridämie. WIDMER (1969) wies bei gleichem Normgrenzwert eine Häufigkeit der Hypercholesterinämie von 2o,5% nach.

Bei jüngeren Gefäßkranken wurden trotz Heraufsetzung des Normbereiches für Cholesterin bis 275 mg% und Reduzierung des Normbereiches für Triglyceride bis 16o mg% ebenfalls vermehrt Hypercholesterinämien als Triglyceridämien nachgewiesen. BRAUNSTEINER (1969) fand bei Gefäßkranken Hypertriglyceridämien in 2o% der Fälle, wenn Triglyceridkonzentrationen von mehr als 3oo mg% zugrundegelegt wurden.

Zu 3) Welcher der von FREDRICKSON klassifizierten Typen II-V ist für die Entstehung degenerativer Gefäßerkrankungen bevorzugt anzuschuldigen?

Es soll nun untersucht werden, wie häufig HLP in unserem Kollektiv der peripheren arteriellen Verschlußkrankheiten vorkommen und wie sich die HTG und die HCH prozentual auf die von FREDRICKSON klassifizierten 4 Typen verteilten.

Die zusammengefaßte Häufigkeit der 3 HLP-Typen IIa - IV bei arterieller Verschlußkrankheit zeigt Abb.6. Von der 4. bis zur 7.Dekade stieg die Zahl der Hyperlipoproteinämien bei diesen Kranken von 45% auf 67% an. In dieser Abb. ist auch die Häufigkeit des Diabetes mellitus mitaufgeführt.
Bei 18% der Fälle bestand eine manifeste derartige Störung, die im 6.Dezennium mit 22% ihr Maximum erreichte.

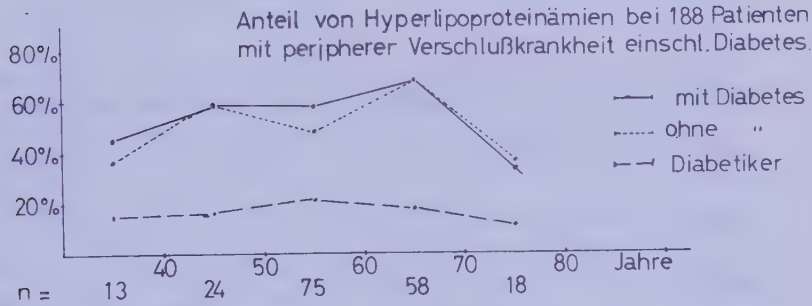


Abb.6

Da Cholesterin und Triglyceride Bestandteile von Lipoproteinen sind, müssen sie bei alleiniger oder gleichzeitiger Erhöhung entweder dem Typ IIa bzw. dem Typ IV oder aber bei kombinierter Erhöhung dem Typ IIb zugeordnet werden.

Da die Typen III und V außerordentlich selten sind und bei keinem der untersuchten Patienten gefunden wurden, soll nun das Verhalten der mit der Agarose-Gel-Elektrophorese und mit Hilfe der Triglycerid- und Cholesterinbestimmung klassifizierten Typen IIa, IIb und IV diskutiert werden.

Wie die Abb.7 zeigt, kommen in der 4.und 5.Dekade die Typen IIa und IV etwa gleich häufig vor. Auch unter dem Normalkollektiv wurde in diesem Lebensalter eine etwa gleiche Verteilung dieser beiden Typen gefunden. Im Gegensatz zu den Normalpersonen nahm bei den Patienten mit Gefäßverschlüssen in der 6.und 7.Dekade der Typ IV jedoch ab. Die Typen IIa und IIb stiegen hingegen an.

Häufigkeit der Typen IIa, IIb und IV in % der Altergruppen bei arteriell peripherer Gefäßerkrankung.

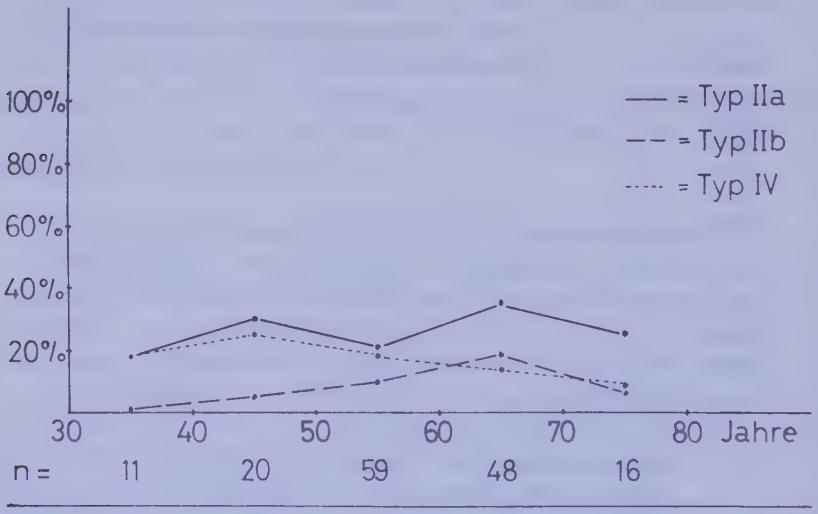


Abb. 7

Schlüsselt man die drei Typen nach ihrer prozentualen Verteilung an der Gesamtzahl der Hyperlipoproteinämien in den jeweiligen Altersgruppen auf, dann zeigt sich, daß bei Männern in der 4.Dekade und 7.Dekade der Typ IIa etwa doppelt so häufig angetroffen wird wie der Typ IV. Zusätzlich steigt

im Alter der Typ IIb bis auf 3o%. Daraus kann der vorsichtige Schluß gezogen werden, daß die Typen IIa und IIb auch im höheren Lebensalter einen entscheidenden Risikofaktor in der Pathogenese peripherer arterieller Ver - schlußkrankheiten darstellen. Im Alter zwischen dem 5o. und 6o.Lebensjahr kommen - wie dargelegt - der Typ IV und der Typ IIa etwa gleich häufig vor, wobei nicht entschieden werden kann, welcher der beiden Typen bevorzugt zur Arteriosklerose führt. Eine ähnliche Verteilung der Typen ergibt sich, wenn die Daten beider Geschlechter zusammengefaßt werden.

Prozentuale Verteilung der Typen IIa, IIb und IV bei Patienten mit arteriell peripherer Gefäßerkrankung und Hyperlipoproteinämie.

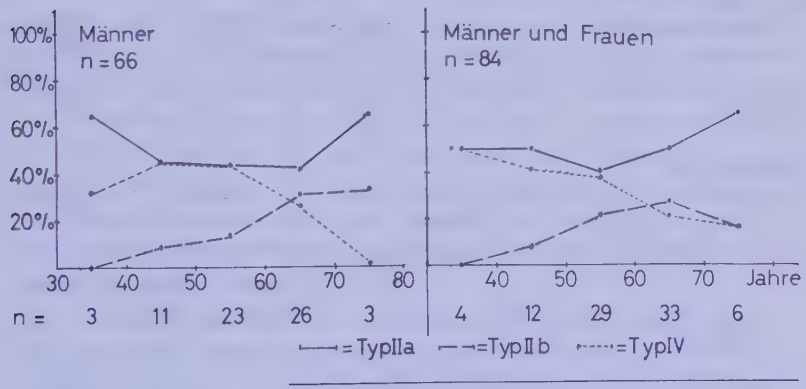


Abb. 8

3a) Herzinfarkt- und Diabeteshäufigkeit bei peripheren arteriellen Verschlußkrankheiten.

Bei diesen 188 Patienten wurde ferner untersucht, wie häufig bei ihnen zusätzlich degenerative Erkrankungen der Koronarien mit Infarkt vorkamen und wie oft bei diesen Patienten eine Hyperlipoproteinämie und ein Diabetes mellitus angetroffen wurden, wobei dem Diabetes mellitus ebenfalls eine wesentliche Rolle als Risikofaktor degenerativer Gefäßkrankheiten zukommt. Unter den 188 Patienten hatten 41, d.h. 23% einen Herzinfarkt durchgemacht (APPLEBAUM(1955) 2% von 888 Pat.; BERNSMEIER (1965) 1o% von 223 Pat.)

Häufigkeit von Herzinfarkten und Diabetes mellitus bei Patienten mit arterieller peripherer Verschlußkrankheit.

	Anzahl der Fälle	total 188	Männer 152	Frauen 36
Herzinfarkt:				
1)einschl. Diabetes	41	22,8 %	22,3 %	19,4%
2)ausschl. "	28	18,2 %	18,1%	18,5%
Diabetiker	34	18,0%	16,4%	25,0%
Diabetiker mit Herzinfarkt	13 von 34	= 38%	44,3%	22,0 %

Tab.2

Unter den 34 Diabetikern mit peripherem Verschluß hatten 13 Patienten auch zusätzlich einen Herzinfarkt durchgemacht, d.h. 38% dieser Gruppe. Im Vergleich hierzu wurde bei den 175 Patienten mit Gefäßverschluß, aber ohne Diabetes mellitus, der Herzinfarkt nur in 18% der Fälle angetroffen.

Der Diabetes mellitus selbst fand sich bei 18% aller Patienten mit degenerativer Gefäßerkrankung. Andere Autoren wie WIDMER (1969) geben eine Häufigkeit für manifesten Diabetes bei peripheren Verschlußkrankheiten von 25% an, SAILER eine solche von 22%, BERNSMEIER (1965) et al. von 24% sowie WOLLENWEBER (1971) von 23%. Die Häufigkeit einer diabetischen Stoffwechsellage wird noch größer, wenn man den latenten Diabetes hinzurechnet, der nach WIDMER (1969) 16%, nach SAILER 13% ausmacht. Das bedeutet, daß die diabetische Stoffwechsellage das Infarktrisiko auf das Doppelte im Vergleich zu den Patienten mit peripherer arterieller Verschlußkrankheit ohne Diabetes erhöht.

Es stellt sich nun die Frage, in welchem Umfang HLP überhaupt bei Kranken mit peripherer und koronarer Gefäßerkrankung vorkommen. Eine derartige Störung fand sich in über 6o% der Fälle. Bei zusätzlicher diabetischer Stoffwechsellage stieg die Häufigkeit von HLP sogar auf 74%. Eine Aufschlüsselung bei Infarktpatienten in die HLP-Typen zeigt, daß ohne diabetische Stoffwechsellage der Typ IIa dominierte, mit Diabetikern hingegen der Typ IV. Auch bei allen Diabetikern mit und ohne Infarkt, aber peripherer arterieller Verschlußkrankheit, überwog der Typ IV. Die diabetische Stoffwechsellage an sich geht gehäuft mit dem Typ IV einher, wie von FREDRICKSON und kürzlich von LEWIS gezeigt werden konnte. (Tab.3).
Bei Infarktpatienten und den Diabetikern wurde weiter untersucht, ob einer der drei Lipoproteinämietypen einen besonderen Einfluß auf das Manifestationsalter des Herzinfarktes bzw. das der peripheren Durchblutungsstörung hat. Infarktpatienten mit und ohne Diabetes erlitten etwa 5 Jahre vor der Manifestation des peripheren Gefäßverschlusses einen Herzinfarkt, wenn bei ihnen der Typ IIb vorlag. Bei Diabetikern mit Typ IIb oder Typ IIa und Typ IV trat die periphere Minderdurchblutung früher als bei Diabetikern mit normalem Fettstoffwechsel auf.

Häufigkeit der Lipoproteinämietypen bei Patienten mit arterieller peripherer Verschlußkrankheit in Kombination mit Herzinfarkt und Diabetes unter Berücksichtigung des Manifestationsalters der peripheren und coronaren Durchblutungstorung bei den einzelnen Typen.

Häufigkeit: in %					Manifestationsalter: Jahre							
					norm.		Typ IIa		Typ IIb		Typ IV	
n	norm.	Typ IIa	Typ IIb	Typ IV	peri.	Herz	peri.	Herz	peri.	Herz	peri.	Herz
Herzinfakt 1) einschl. Diabetes n=41	36,6	27	14,6	22,0	57,3	52	56,9	57,7	59,3	54,3	56,4	57,3
2) ohne Diabetes n=28	39,3	28,6	17,8	14,2	54,3	52,3	55,0	54,0	59,0	54,2	55	56
Diabetiker n = 34	26,0	18,0	20,0	35,0	60,0	–	54,5	–	52,3	–	57,9	–
Diab. mit Herzinfarkt. n = 13	30,7	23,2	7,6	30,7	67,8	51	62,0	63,6	59,5	55	60,5	58,7

Tab. 3

Bei den 13 Diabetikern mit Normo- oder HLP kam es in allen Fällen vor der Manifestation der peripheren Durchblutungsstörung zum Herzinfarkt. Auch bei diesen Patienten scheint der Typ IIb, obwohl er prozentual weniger angetroffen wird, die vorzeitige Manifestation des Herzinfarktes zu begünstigen, wie allgemein der Diabetes das frühzeitige Auftreten eines Infarktes fördert.

Obwohl bei den 188 Patienten nur in 18% der Fälle vor der Manifestation der arteriellen Verschlußkrankheiten ein Diabetes nachgewiesen wurde, fand man nach oraler Glukose - belastung nur bei 8 von 23 Patienten eine normale OGTT.

Bei 15 Patienten fand sich hingegen eine pathologische Glukosetoleranz mit verzögertem Glukoseabstrom und z.T.verzögerter, aber verspätet einsetzender überschießender Insulininkretion.
Normalerweise wird der Insulinanstieg schon nach wenigen Minuten beobachtet. Bei vorhandener diabetischer Stoffwechsellage ist der Anstieg der Insulinsekretion deutlich verzögert, was auch als "Insulinstarre" des Pankreas bezeichnet wird.
In Abb.9 wird gezeigt, daß die Insulinwerte bei den 15 Pat. nach 12o Min. ihr Maximum erreichten und dort verharrten, während bei normaler Glukosetoleranz ein sehr rascher Insulinanstieg schon nach 6o Min. beobachtet wird.

Verhalten von Blutglucose und IMI nach oraler Belastung mit 100g Glucose bei Patienten mit arteriell peripherer Verschlußkrankheit.

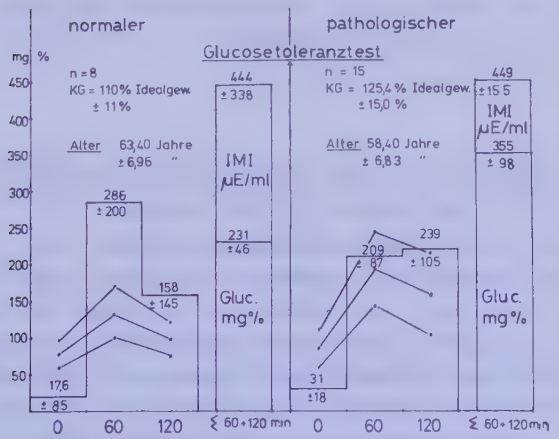


Abb. 9

Nach der 12o.Min. sind dabei die Insulinwerte schon fast auf die Hälfte gesunken. Die jeweils rechten Säulen stellen die Summe der 2-h-Konzentrationen von Glukose (mg%) und IMI (/uE/ml) dar, wobei die deutlich erhöhte Glukosekonzentration der 15 pathologischen OGTT-Teste bei etwa gleich großer Insulinkonzentration aber pathologischer OGTT zum Ausdruck kommen.
Ähnliche Befunde dieser pathologischen Insulininkretion wurden auch von anderen Untersuchern gehäuft bei peripherer arterieller Verschlußkrankheit gefunden; z.B.GHILCHICK (1971) fand bei 9 von 23 Patienten eine normale OGTT, während 8 Pat. eine diabetische Glukosetoleranzkurve aufwiesen. Die restlichen 6 Pat. reagierten mit verzögerter Insulininkretion bei noch normaler Glukosetoleranz. Gerade der latente Diabetes und der von der Norm abweichende Insulinsekretionsmechanismus sollen einen wesentlichen Teilfaktor in der Pathogenese der Arteriosklerose darstellen.
Erwähnt werden muß, daß bei der überwiegenden Zahl der nachuntersuchten Patienten sowohl die Hyperlipoproteinämie als auch die pathologische Glukosetoleranz erst postoperativ nachgewiesen wurde. Möglicherweise kann bei frühzeitiger Erkennung und Therapie beider Störungen das Manifestationsalter degenerativer Gefäßerkrankungen hinausgeschoben werden.

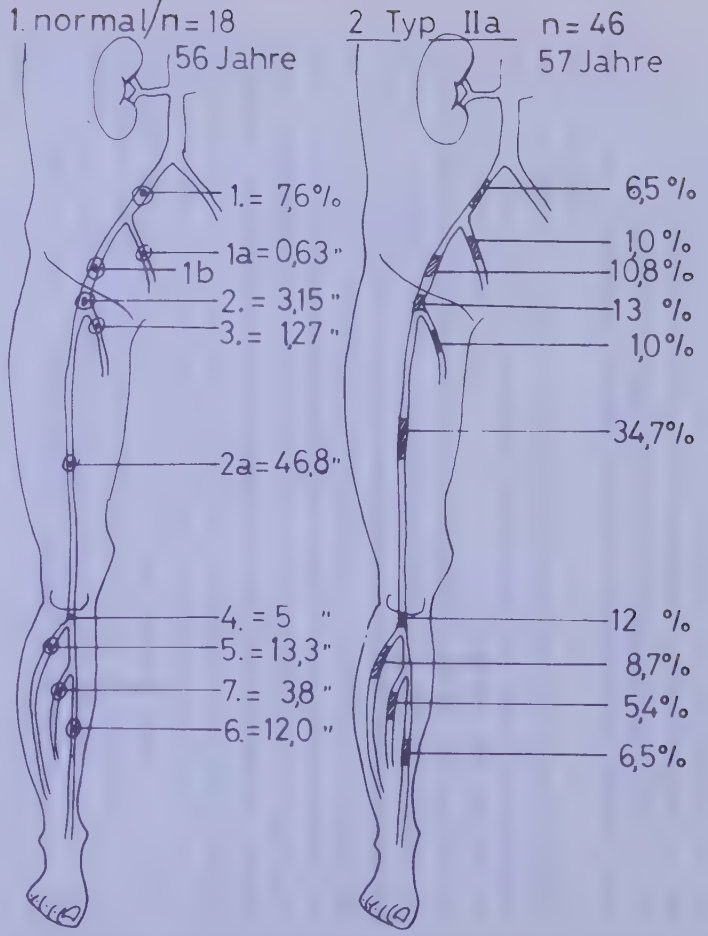
Zu 4) Findet sich eine dem jeweiligen Hyperlipoproteintyp entsprechende charakteristische Lokalisation degenerativer Veränderungen an den Gefäßen?

Unklar ist, ob den drei Lipoproteinämietypen eine spezielle Verschlußlokalisation zugeordnet werden kann. Dies ist nicht der Fall. (Abb.1o). Bei keinem der drei Typen wurden auffällige Häufungen in der Verschlußlokalisation angetroffen. Bei Patienten mit normalen oder pathologischen Lipidwerten wurde die Arteria femoralis superficialis mit Verschluß in Höhe des Adduktorenkanals am häufigsten befallen. Als Erklärung nimmt man an, daß hier der Verlauf der Arterie durch den

Kanal eine Prädilektionsstelle für degenerative Veranderungen darstellt.
Bei einer Gesamtzahl von 378 Verschlüssen bei 188 Patienten war mit 4o - 5o% die A.fem.superficialis am meisten betroffen. (Tab.4). Mit fortschreitendem Lebensalter werden jedoch zunehmend auch die Unterschenkelarterien befallen.

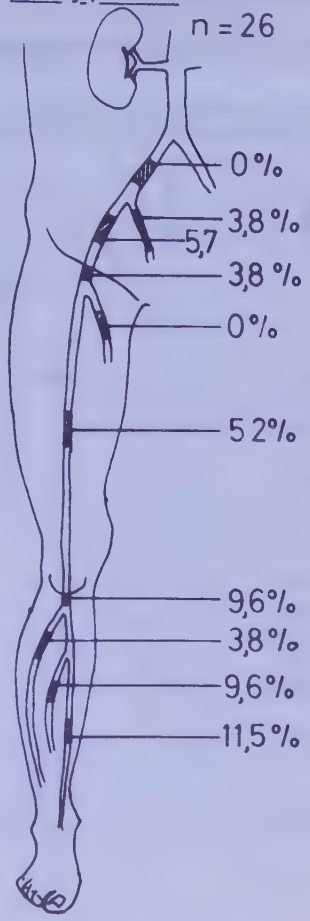
Multiple Verschlüsse an den unteren Extremitäten und gleichzeitiger Befall in den Bereichen der Beckenarterien fanden sich in 84% der Fälle.
In 16% lag nur ein Verschluß vor, wobei auch hier überwiegend die Arteria femoralis superficialis betroffen war. Die von uns untersuchten Patienten hatten im Vergleich zu WIDMER (1963) (3o%) eine fast dreimal so große Häufigkeit an multiplen Gefäßverschlüssen. In Tab.4 wird eine Übersicht über die einzelnen Verschlüsse im Bereich der Becken- und Beinarterien gegeben und deren Häufigkeit mit der anderer Autoren verglichen.

Verschlußlokalisation:
Prozentuale Verteilung der Verschlüsse auf die Typen IIa, IIb und IV und bei normalem Lipidstatus

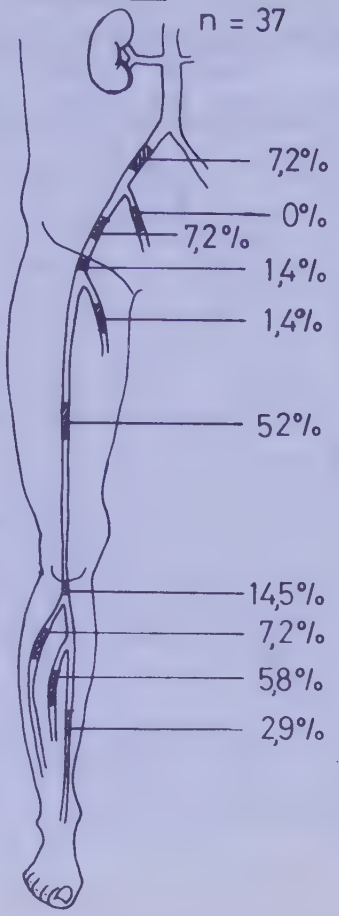


1) a. iliaca communis
1a) a iliaca int.
1b) a iliaca ext
2) a. femoralis
2a) a. femoralis sup.
3) a. femoralis prof.
4) a poplitea
5) a. tibialis ant.
6) a tibialis post.
7) a. peronea

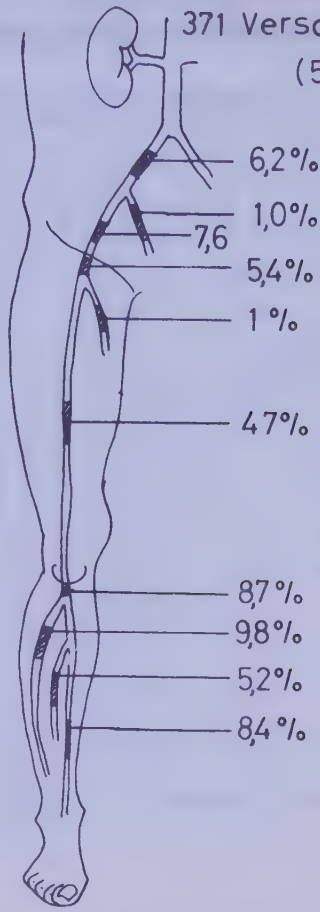
3. Typ IIb (55 Jahre)
n = 26



4. Typ IV (57 Jahre)
n = 37



5. Mittelwert (n=188, mit 371 Verschlüssen)
(56 Jahre)



TAB 4

AUTOR	ANZAHL DER VERSCHLÜSSE	% BAUCHAORTA	% A.ILIAC COMM.	% A.ILIAC.EXTERN	% A.ILIAC.INTERN	% A.FEM. SUP.	% A.FEM.PROF.	% A.POPLITEA	% A.TIB.ANT.	% A.TIB POST.	% A PERONEA
SCHLICHT (1959)	743	1,1	3,6	4,3	4,6	47,2	1,2	10,0	15,4	12,8	
ZETTLER (1961)	417	2,4	8,6	5,3	2,1	46,4		7,0	29,0		
JAQUET U. MEYER – BURGDORFF (1962)	444	6,7				64,4		13,9	43,7		
WIDMER (1963)	89	16				49			23 12 WANKE (1953) 19 HASSE (1959)		
BERNSMEIER (1965)	1604	1-2,5	10			50		30			
THONIG (1972)	378		6,2	7,6	1,0	47	1,0	8,7	9,8	8,4	5,2

HÄUFIGKEIT VON VERSCHLÜSSEN IM BEREICH DER BECKEN-UND BEINARTERIEN IM VERGLEICH MIT ANDEREN AUTOREN

Zu 5) Welche anderen Risikofaktoren müssen bei diesen Patienten noch mitberücksichtigt werden?

Abschließend sollen noch weitere Risikofaktoren untersucht werden, die das Entstehen der peripheren arteriellen Verschlußkrankheiten maßgeblich beeinflussen. Wie schon eingangs erwähnt, handelt es sich um Übergewicht, Hypertonie und Rauchen. In Tab.5a und 5b wurde nun versucht, Beziehungen zwischen diesen herzustellen. In diesen Tabellen wurde deren Häufigkeit in den einzelnen Altersgruppen untersucht. Es handelt sich hierbei um das Manifestationsalter der Claudicatio intermittens, nicht das Lebensalter zum Zeitpunkt der Untersuchung. Die zweite und dritte Spalte der Tabelle zeigt die Häufigkeit des Übergewichtes. Es wurde hier in 1o und 2o% des Idealgewichtes aufgeschlüsselt, d.h. bei der ersten Gruppe lag das Körpergewicht mehr als 1o% über dem Idealgewicht, bei der zweiten Gruppe mehr als 2o% über dem Idealgewicht. In Spalte 3 wurden die gemessenen Blutdruckwerte nach der angegebenen Formel in den mittleren arteriellen Druck (MAP) umgerechnet und die Werte als pathologisch angesehen, die über 12o mm Hg MAP lagen. In der nächsten Spalte werden die Verschlußkranken berücksichtigt, die mindestens 15 Jahre bis zum Auftreten der Erkrankung ständig geraucht hatten. Hierbei wurde nicht unterschieden, ob es sich ausschließlich um das Rauchen von Zigaretten (in 9o% der Fälle), von Zigarren oder Pfeife handelte. Es war nur der regelmäßige, ständige Nikotinkonsum von Bedeutung. In der letzten Spalte wurde noch einmal zum Vergleich die Häufigkeit der Hyperlipoproteinämien erwähnt.

In Tab.5 b erfolgte eine Zuordnung der obengenannten Risikofaktoren zu den Typen IIa, IIb und IV der Hyperlipoproteinämien und zu den Patienten, die normale Lipidwerte aufweisen.

TAB 5a

	1	2	3	4	5
ERKRANKUNGS ALTER	IDEAL GEWICHT	IDEAL GEWICHT	MAP	RAUCHER	HLP
	>10%	>20 %	>120 mm Hg	%	%
30 - 39 n=39	46 %	23 %	23 %	85 %	46 %
40 - 49 n= 24	78 %	30 %	22 %	83 %	58 %
50 - 59 n = 75	63 %	36 %	44 %	77 %	57 %
60 - 69 n= 58	43 %	24 %	50 %	84 %	69 %
70 - 79 n = 18	36 %	18 %	72 %	83 %	33 %
	MW 53,2 %	MW 26,2 %	MW 42,2 %	MW 82,4 %	MW 52,6 %

TAB. 5b

	IDEAL GEWICHT	IDEAL GEWICHT	MAP	RAUCHER
	>10 %	>20 %	> 120 mm Hg	
norm LIPIDWERTE n=79	45 %	26 %	46 %	86 %
Typ IIa n=46	50 %	20 %	37 %	83 %
Typ IIb n=25	69 %	42 %	50 %	84 %
Typ IV n=38	34 %	42 %	50 %	68 %
I) ohne DIABETES n=26	27 %	46 %	42 %	81 %
II) DIABETIKER n=12	50 %	33 %	67 %	42 %

TAB. 5c

ERKRANKUNGS ALTER	4 RF %	3 RF %	2 RF %	1 RF %	ohne RF %
30 - 39	31	9	31	21	8
40 - 49	21	29	29	13	8
50 - 59	20	33	29	15	3
60 - 69	21	29	38	10	2
70 - 79		33	38	11	18
M W	23.3	26,6	33	14	7,8

RF - Risikofaktoren (HLP, MAP , > 120 mm Hg , Idealgewicht > 10% und > 20 % , Rauchen)

Welche Rolle spielen nun Übergewicht, Hypertonie, das Rauchen und die Hyperlipoproteinämie als Risikofaktoren der peripheren arteriellen Verschlußkrankheiten?

Wie aus Tab. 5a und 5b ersichtlich ist, betrug im Mittel bei der Hälfte der Erkrankten das Körpergewicht mehr als über 1o% des Idealgewichtes. Die zum Vergleich aufgetragene Häufigkeit der HLP ist fast gleich hoch. Auffallend ist jedoch, daß das Übergewicht in den höheren Altersgruppen eine weit geringere Rolle spielt als im mittleren Alter. In diesem Alter übertrifft es noch die Häufigkeit der Hyperlipoproteinämien. Betrug das Übergewicht mehr als 2o% des Idealgewichtes, dann nahm die Adipositas-Häufigkeit auf 25% ab. Die Typen IIb und IV sind besonders häufig bei Übergewichtigen anzutreffen. Aus Tab.5b ist zu ersehen, daß bei 2o% Übergewichtigkeit die Häufigkeit der Typen IIb und IV 42% betrug, während sie sonst nur je 2o% bzw. 26% der Norm oder bei nur gering Übergewichtigen gefunden wurden.

Die Patienten mit Typ IV rauchten weniger als die Patienten mit den anderen HLP-Typen bzw. mit normalen Lipidwerten. Auffällig war der Befund, daß Diabetiker mit Typ IV - diese Kombination wurde in 35% dieser Fälle angetroffen - nur zu 42% Raucher waren im Vergleich zu 81% Rauchern bei Typ IV-Patienten ohne Diabetes. Die Diabetiker hatten ferner im Mittel häufiger eine Übergewichtigkeit von mehr als 1o% sowie erhöhte Blutdruckwerte. Andere Autoren wie WOLLENWEBER (1971), BEYRER (1968), JÜRGENS (196o) fanden bei ihren Kollektiven nur in 1o - 15% der Fälle eine Übergewichtigkeit von mehr als 1o%, sie schrieben deshalb der Adipositas keine wesentliche Bedeutung in der Atherogenese zu.

Die Bedeutung der Hypertonie geht aus den Daten der Tabellen 5 hervor. Sie spielt im höheren Lebensalter sicher eine Rolle. Die Hypertonie wurde in 44% der Fälle angetroffen. In unserem Kollektiv wurde die Hypertonie also in größerem Prozentsatz gefunden als bei WOLLENWEBER (1971) 34%, HASSE (1959) und NOBBE (1968) 31,6%, JÜRGENS (196o) 25% und WIDMER (1969) 19,5%.

Der wesentlichste Faktor in der Pathogenese der Verschlußkrankheiten scheint der Nikotinabusus zu sein. Die Patienten aller Altersgruppen waren bis zu 8o% Raucher, dies trifft auch für die Patienten zu, die gleichzeitig HLP der Typen IIa, IIb oder normale Lipidwerte aufwiesen. Bei Patienten mit Typ IV rauchten nur 68%, daß diese Patienten dennoch Gefäßverschlüsse durchmachten, ist wohl auf den Risikofaktor Diabetes zu beziehen.

Weitere Risikofaktoren, die die Entstehung der peripheren arteriellen Verschlußkrankheiten wesentlich beeinflussen, sind einzeln in den Tabellen 5a und 5b aufgeführt und zuvor erörtert worden. Es stellt sich nun die Frage nach dem gleichzeitigen Vorkommen dieser Risikofaktoren in den verschiedenen Manifestationsaltern. Man sieht in Tab.5c, daß bei nur 8% der Fälle keiner der genannten Faktoren sicher aufzuweisen war. Bei den Patienten mit Risikofaktoren (92%) verteilten sich diese wie folgt: Ein Risikofaktor konnte in 14% der Fälle nachgewiesen werden, wobei es sich meist um das ständige Rauchen handelte. 1/3 der Verschlußkranken hatten 2 Risikofaktoren. Bei je 1/4 der Patienten konnten gleichzeitig 3 oder 4 Faktoren nachgewiesen werden.

V. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit sollte zu der Frage Stellung genommen werden, inwieweit und in welchem Umfang Fettstoffwechselstörungen mit als Risikofaktor in der Pathogenese peripherer Verschlußerkrankungen angesehen werden können. Darüber hinaus wurde zu der Frage Stellung genommen, welche Bedeutung dem Nikotinabusus, der Übergewichtigkeit, der Hypertonie und der diabetischen Stoffwechsellage als weitere Teilfaktoren in der Entstehung der Arteriosklerose zukommen.

Bei dem untersuchten Kollektiv von 188 Personen handelt es sich ausschließlich um operativ bestätigte Gefäßverschlüsse im Abdominalbereich und im Bereich der unteren Extremitäten. Die Vordiagnostik erfolgte röntgenologisch durch Angiographie. Am häufigsten wurden Verschlüsse (Abb. 1o) im Bereich der Arteria femoralis superficialis gefunden.

Entsprechend der über Jahre laufenden und schließlich zur Einengung bzw. zum Verschluß des Gefäßlumens führenden degenerativen Prozesse bei den peripheren Arterien betrug das Mindestalter der untersuchten Personen ca.35 Jahre. Nach unseren Untersuchungen wurden Männer weit häufiger betroffen als Frauen. Das Verhältnis von Männern zu Frauen betrug in dem vorgelegten Kollektiv 4:1. Andere Autoren wie RATSCHOW (1963), HESS (1959) und ABU-ROMEH (1964) fanden ein Verhaltnis für die Häufigkeit von degenerativen Gefäßverschluß - krankheiten von 3:1, JÜRGENS (196o) beobachtete sogar bei Männern ein etwa elfmal so häufiges Vorkommen.

Wenn man der Hyperlipoproteinämie grundsätzlich eine Bedeutung in der Pathogenese der Arteriosklerose zuschreiben will, dann sollte klargestellt sein, ob und in welchem Umfang unter der Durchschnittsklientel eines größeren Untersuchungskollektivs überhaupt Hyperlipoproteinämien vorkommen.

Hierbei muß es sich um Probanden handeln, bei denen klinisch keine peripheren Durchblutungsstörungen oder kardiovaskuläre Erkrankungen manifest waren. Das hier untersuchte Krankengut wurde deshalb zu Ergebnissen von 12oo Normalpersonen der Med.Poliklinik der Freien Universität Berlin im Klinikum Westend, die durch den Arbeitskreis von SCHWARTZ-KOPFF, RUSS sowie DAMMER (197o - 1972) über einen Zeitraum von 2 Jahren auf die Häufigkeit von Hyperlipoproteinämien untersucht wurden, in Beziehung gesetzt.

Im Durchschnitt wurden bei dieser "normalen" Klientel in 17,5% der Fälle Hyperlipoproteinämien gefunden. In etwa gleicher Frequenz kamen dabei der Typ IIa und IV vor. Von DYERBERG (197o), LEREN (1971), JAMMARINO und Mitarb.(1971) konnten unter Normalpersonen HLP in einer HLP-Frequenz von 4,5% bzw. 41%, 2o,8% und 22,7% nachgewiesen werden. SCHLIERF(1971) fand bei 28o klinischen Fällen bei 7o% der Untersuchten eine HLP. Bei der Typenaufschlüsselung der HLP-Fälle der Med.Poliklinik der FU Berlin fanden sich in etwa gleichem Prozentsatz die Typen IIa und IV. Von den anderen Autoren wurde der Typ IV am häufigsten nachgewiesen.

HLP treten in höherem Lebensalter häufiger auf als in der Jugend.
Dabei zeigt sich auch eine unterschiedliche Verteilung der HLP-Typen in Abhängigkeit zum Lebensalter. Bis zur 5.und 6. Dekade nehmen die HLP zu und werden dann in 3o - 4o% der Fälle beobachtet. Auffallend ist der Befund, daß bei Männern im jüngeren Lebensalter sowohl der Typ IIa als auch der Typ IV häufiger angetroffen wird als bei Frauen.

Erst von der 5.Dekade an wird dann bei beiden Geschlechtern die HLP in gleichem Prozentsatz und in gleicher prozentualer Verteilung auf die einzelnen Typen gefunden.

Geht man von dieser schon bei klinisch Gesunden nachgewiesenen HLP-Häufigkeit aus und bezieht hierauf die bei Patienten mit peripherer Verschlußkrankheit gefundenen Prozentzahlen, dann zeigt sich, daß bei diesen Patienten etwa doppelt so häufig eine HLP vorkommt als unter dem Vergleichskollektiv. Diese Beobachtung berechtigt zu der Annahme, daß erhöhte Blutfettwerte einen Risikofaktor in der Pathogenese peripherer arterieller Verschlußerkrankungen darstellen.

Mit Hilfe der Triglycerid- und Cholesterinbestimmung und der Lipidelektrophorese wurde untersucht, ob einer der 5 Typen (nach FREDRICKSON) besonders oft bei diesen Kranken vorkam, und ob einem bestimmten HLP-Typ eine spezielle Aggressivität auf das Gefäßsystem zuzuschreiben ist.

Wenn man diese Überlegungen anstellt, dann ergeben sich aber schon erhebliche Schwierigkeiten bei der Festlegung einer HLP und bei der Klassifizierung in die einzelnen Typen. Bislang ist noch nicht einmal klar definiert, wo die oberen Grenzwerte für die Triglycerid- und Cholesterin-Konzentrationen im Blutserum für die verschiedenen Lebensalter festzulegen sind. So wird der Normbereich für die Triglyceride von einigen Autoren sehr weit gefaßt: ROMSLO (1971) gab ihn mit 8o-186 mg% an; HUTH (1972), SCHLIERF (1972) und DITSCHUNEIT (1972) fanden 16o mg%, KLEMENS (1972) und LEREN (1971) Werte bis zu 2oo mg%, WOLLENWEBER (1972) gab bis 19o mg% als obere Grenze an.

Solange eine klare Bezugsgröße fehlt, ist eine Aussage über die Häufigkeit des Typ IV,bei dem die Triglyceride und die prä-ß-Lipoproteine vermehrt sind, nicht möglich. In der vorliegenden Arbeit wurden für die Beurteilung des Typ IV Triglyceridkonzentrationen von über 16o mg% als pathologisch angesehen. Bei diesem Vorgehen hatten dann von den 188 Patienten bis zu 5o% und zwar in Abhängigkeit zum Lebensalter eine Hypertriglyceridämie.

Ähnliche Schwierigkeiten tauchen auf, wenn es um die Diagnose einer Hypercholesterinämie geht. Auch hier liegen zur Zeit noch keine Normgrößen vor. FREDRICKSON (1967) gibt als oberen Normwert bei Patienten von über 5o Jahren eine Cholesterinkonzentration bis zu 32o mg% noch als normal an. Als praktikables Vorgehen für die Beurteilung des Normwertes empfiehlt er die Summe von Lebensalter und 2oo mg%. Zur Orientierung seien die Normwerte anderer Autoren angeführt, wie LEREN (1971) 275 mg%, WOLLENWEBER (1972) 28o mg%, ROMSLO (1971) 152-212 mg%. In Anbetracht der noch bestehenden Unklarheit über die "Normwerte" wurden in der vorliegenden Arbeit Werte von über 25o mg% als pathologisch angesehen. Der Hypercholesterinämie-Häufigkeit betrug dann 6o - 7o% unter den Fällen mit degenerativer Gefäßkrankheit.

Da die Aufgliederung von Fettstoffwechselstörungen in Hypercholesterin- und Hypertriglyceridämien nicht mehr den derzeitigen wissenschaftlichen Erkenntnissen entspricht und die Hypertriglyceridämie und Hypercholesterinämie kombiniert vorkommen, ferner die beiden Lipide des Blutes nur durch spezifische Apoproteine lösbar gemacht werden, ist eine Differenzierung über die Lipidelektrophorese in die von FREDRICKSON angegebenen 5 Typen sinnvoller.
Es wurde untersucht, wie sich die Typen IIa, IIb und IV unter den 1o9 Hyperlipoproteinämie-Patienten (58% aller Pat.) verteilten.

Dabei zeigte sich, daß Männer in der 4.Dekade und dann wieder in der 7.Dekade dem Typ IIa doppelt so häufig zuzuordnen waren als dem Typ IV. Im Lebensalter zwischen 5o und 6o Jahren kamen beide HLP-Typen etwa gleich häufig vor. Der Typ IIb zeigte im fortschreitenden Lebensalter unter den Hyperliporpteinamien eine ansteigende Tendenz bis zu 15% der untersuchten HLP-Fälle. Weiterhin geht aus Tab.5b hervor, daß die Typen IIb und IV gehauft bei stark übergewichtigen HLP-Patienten (42% der Fälle mit Typ IIb und IV) vorkommen.

Da eine Ultrazentrifugation nicht vorgenommen wurde, besteht die Möglichkeit, daß ein Teil der Fälle des Typ IIb zum Typ IV gehören. Umgekehrt muß angenommen werden, daß von anderen Untersuchern, die früher noch keine weitere Typenunterteilung des Typ II in die Typen IIa und IIb vorgenommen hatten, Patienten mit dem Typ IIb dem Typ IV hinzurechneten und dadurch häufiger die prä-ß-Lipoproteinämie vom Typ IV nachgewiesen worden war.

Das gehäuftere Auftreten von Gefäßerkrankungen bei Männern als bei Frauen und auch die frühzeitigere Manifestation derselben beim männlichen Geschlecht könnte mit der Beobachtung erklärt werden, daß bei Männern in vermehrtem Umfang und schon in früheren Dekaden Hyperlipoproteinämien als bei Frauen angetroffen werden. Da bei jüngeren Patienten mit dysbastischer Gefäßerkrankung überwiegend der Typ IIa, d.h. die Hypercholesterinämie, später in gleicher Frequenz der Typ IIa und der Typ IV angetroffen werden, kann gefolgert werden, daß Patienten mit homo- oder heterozygoter Hyperlipoproteinämie vom Typ IIa durch die Hypercholesterinämie besonders frühzeitig gefährdet sind. Manifestiert sich der Gefäßverschluß in späteren Jahren, dann können hieran sowohl eine Hyperlipoproteinämie vom Typ IIa oder Typ IV in gleicher Frequenz mitbeteiligt gewesen sein. Da Fettstoffwechselstörungen eng mit denen des Kohlenhydratstoffwechsels verknüpft sind, muß der gestörten Glukoseverwertung und der veränderten Insulininkretion besondere Aufmerksamkeit als weitere Risikofaktoren gewidmet werden.

Wesentlich aufschlußreicher ist jedoch die Messung der i.v. oder oralen Glukosetoleranz. In der vorliegenden Arbeit wurde der orale Glukosetoleranztest (1oo g Glukose) bei 23 ausgesuchten Patienten mit peripherem Gefäßverschluß durchgeführt und dabei in 15 Fällen ein pathologisches Ergebnis erhalten. Als pathologisch wurden Blutzuckerwerte nach 6o Min. und 12o Min. bei Gabe von 1oo g Glukose von über 16o bzw.

12o mg% angesprochen. Viel bedeutsamer als das Verhalten der Blutzuckerkonzentrationsänderung nach Glukosegabe erscheint jedoch das Verhalten der Insulininkretion zu sein. Bei noch normaler Glukosetoleranz kann nämlich die Insulininkretion schon pathologisch sein, d.h. es kommt zu einer verzögerten oder überschießenden Insulininkretion. Auch NOBBE (1968) fand bei Patienten mit peripheren Verschluß - krankheiten ähnlich wie wir in etwa 6o% der Fälle einen pathologische Glukosetoleranz.

Da bei einem Hyperinsulinismus gehäuft eine Hypertriglyceridämie infolge gesteigerter KH-Konversion und auch eine Übergewichtigkeit angetroffen wird, muß es Aufgabe weiterer Untersuchungen sein, herauszufinden, ob dem Hyperinsulinismus bei gleichzeitiger Insulinresistenz oder Insulinimpedanz eine wesentlich größere Bedeutung als der Fettstoffwechselstörung allein zukommt. Möglicherweise wirken beide Fakten athero - genetisch.

Wenn es zum Auftreten degenerativer Gefäßerkrankungen kommen kann, müssen zweifellos mehrere Risikofaktoren zusammenwirken. Hierzu müssen in erster Linie der Nikotinabusus, die Übergewichtigkeit, die Hypertonie, ferner die Hyperurikämie und Streßsituationen des alltäglichen Lebens gerechnet werden. In vorliegendem Kollektiv wurden bei 82% aller Patienten ein chronischer Nikotinabusus über 15 und mehr Jahre nachgewiesen. WIDMER (1969) und HASSE (1959) fanden unter ihrem Kollektiv bis zu 9o% Raucher, eine gleiche Zahl hat NOBBE (1972) angegeben. Der Verzicht auf den Nikotingenuß ist demzufolge wohl mit eine wesentliche Voraussetzung in der Therapie peripherer Verschlußerkrankungen, eine Empfehlung, die zumindest dem Patienten mitgegeben wird, wenn er als Gefäßkranker prä- oder postoperativ weiter behandelt wird. Auch die Operation bessert durch die Anlegung eines Bypass oder die Entfernung des arteriellen Thrombus nur für bestimmte Zeit die periphere Durchblutung.

Bei Fortbestehen der vorgenannten Risikofaktoren besteht immer die Möglichkeit zur raschen Ausbildung eines Rezidivs. Als prophylaktische Maßnahmen müssen deshalb die Übergewichtigkeit und die Hypertonie behandelt werden.

Bei Zugrundelegung einer Abweichung des Körpergewichtes um 1o% bzw.2o% vom Idealgewicht waren 53% aller Patienten um 1o% übergewichtig. Ein über 2o% hinausgehendes Übergewicht konnte aber nur bei 26% aller Fälle nachgewiesen werden. In dem Untersuchungskollektiv von WOLLENWEBER (1971), BEYRER (1968) und JÜRGENS (196o) fand sich nur in 1o - 15% der Fälle eine Übergewichtigkeit von mehr als 1o%. Eine Hypertonie bestand bei 44% der untersuchten Patienten, wenn ein mittlerer Blutdruck von mehr als 12o mm Hg zugrundegelegt wurde. Bei Anwendung etwa gleicher Kriterien für die Diagnose einer Hypertonie fanden WOLLENWEBER (1971) in 34%, HASSE (1959) und NOBBE (1972) in 31,6%, JÜRGENS (196o) in 25% und WIDMER (1969) in 19% aller Fälle eine Hypertonie.

Bei Würdigung der aufgezeigten Risikofaktoren muß man zu dem Ergebnis kommen, daß für die Entstehung degenerativer Gefäßerkrankungen weder die HLP noch der Diabetes mellitus allein, sondern auch die Hypertonie und die Übergewichtigkeit, das Rauchen und die sonstigen Lebensgewohnheiten Teilfaktoren eines multifaktoriellen Geschehens darstellen. Das Risiko,an einem Gefäßleiden zu erkranken, müßte umso größer werden, je mehr Risikofaktoren nachweisbar sind. Eine dahingehende Aufgliederung zeigt jedoch, daß bei 25% der Patienten vier, bei ebenfalls 25% etwa drei und bei 1/3 der Patienten zwei Risikofaktoren nachweisbar waren.

Trotzdem zeigen diese Ergebnisse, daß Patienten mit nur einem oder garkeinem Risikofaktor (14% bzw.7,8%) weniger zahlreich angetroffen werden, als Patienten mit mehreren Risikofaktoren.

VI. Zusammenfassung

188 Patienten mit operativ gesicherter, degenerativer arterieller peripherer Verschlußerkrankung wurden auf das Vorkommen von Hyperlipoproteinämien (HLP) untersucht.

Die Ergebnisse wurden mit der HLP-Häufigkeit unter 1200 klinisch Gesunden verglichen.

Unter dem Normalkollektiv hatten 18 - 22% eine HLP und zwar zu etwa gleichen Teilen den Typ IV und den Typ IIa. Bei peripherer arterieller Gefäßerkrankung wurde in 67% der Fälle eine Hypercholesterinämie (CH > 250 mg%) und in 43% eine Hypertriglyceridämie (TG > 160 mg%) gefunden.

Im mittleren Lebensalter überwog der Typ IIa, im höheren Alter kamen die Typen IIa und IV im gleichen Prozentsatz vor. Im Alter fand sich auch eine Häufigkeit des Typs IIb bis zu 18% aller Gefäßkranken. Bei 23% der Patienten trat schon 5 Jahre vor Manifestation der peripheren Gefäßerkrankung ein Herzinfarkt auf. Eine diabetische Stoffwechsellage fand sich in 18% und ein pathologischer Glukosetoleranztest in 40% der Fälle. Die Insulininkretion war sogar in 60% der Fälle verzögert bzw. auch überschießend. Unabhängig vom Lipoproteintyp war in 35 - 52% aller Fälle die Arteria femoralis superficialis verschlossen.

Ferner wären für das Entstehen der peripheren arteriellen Verschlußkrankheiten Übergewichtigkeit, Hypertonus und Nikotinabusus von Bedeutung.

VII. Literatur

ABU-ROMEH, H.

Beitrag zur Statistik der arteriellen Verschlußkrankheit aufgrund der Krankengeschichten der Med. Univ.Klinik Heidelberg 1951 - 1961

Inauguraldiss.Heidelberg, 1964

ACKERMANN,R.F., T.J.DRY, J.E.EDWARDS

Relationship to various factor of coronary atherosclerosis in woman.

Circulation 1, 1345 (195o)

ADLERSBERG,D.

Hypercholesterinaemia with predisposition to atherosclerosis: an inborn error of lipidmetabolism.

Amer.J.Med. 11, 6oo (1951)

ALBRINK,M.J., E.B.MAN

Serumlipids, hypertension and coronary disease.

Amer.J.Med. 31, 4 (1961)

ALBRINK,M.J.

Triglycerides, lipoproteins and coronary artery disease.

Arch.int.Med. 1o9, 345 (1962)

ALBRINK,M.J., E.B.MAN

Serumtriglycerides in coronary artery disease.

Arch.int.Med. 1o3, 4 (1959)

ALBRINK,M.J.

Serumlipids in coronary heart disease.
in: Pathophysiologische und klinische Aspekte des Fettstoffwechsels, G.Schettler
Symposion April/Mai 1965, S.24, Heidelberg

APPLEBAUM,I., A.BERNSTEIN et al.

Myocardial infarction: A clinical review of 888 consecutive cases.

J.Newark Beth Israel Hosp. 6, 3o7 (1955)

BEAUMONT,P., P.J.SCHOFIELD, F.C.HOLLOWS, A.W.STEINBECK, C.WIOMSF, J.F.WILLIAMS

Growth hormone sorbitol and diabetic capillary disease.

Lancet I, 579 (1971)

BERGONEC,C., H.KAUFMANN, S.KORACH et al.

Interest of the cholesterol total lipid ratio in subjects with chronical arterial diseases; especially angina pectoris.

Bull.Acad.Nat.Méd.(Paris) 145, 5oo (1961)

BERNSMEIER,A.,GOTTSTEIN

Periphere arterielle Gefäßstenosen und Verschlüsse.

Internist(Berlin) 6, 2o7 (1965)

BEYRER,K., R.MAY, S.SAILER

Blutlipide und Glukosetoleranz bei loo Patienten mit arteriosklerotischem Verschluß an den unteren Extremitäten.

Wien.klin.Wschr. 8o, 392 (1968)

BOONE,J.A.

Difficulties in diagnosis of coronary artery disease.

J.South Carolina M.A. 46, 2 (195o)

BOURDE,C.

L'uricémie dans les artériopathies chroniques des membres.
3.Données statistiques sur une série continue de 2oo cas personnels IV.Perspectives de recherche.

Rev.atheroscler.(Paris) 11, Suppl.3,4 (1969)

BÖHLE,E.

Serumfettsäuren bei Atherosklerose, Hypercholesterinämie und Hyperlipidämie.

in:Pathophysiologische und klinische Aspekte des Fettstoffwechsels, G.Schettler, S.27
Symposion April/Mai 1965, Heidelberg

BOYD,A.M., E.CASTRO FARINAS

Obliterating diseases of arteries of lower extremities.

Rev.clin.espan. 35, 3o8 (1949)

BRAUNSTEINER,H., F.SANDHOFER, S.SAILER

Primäre Hypertriglyceridämie und Atherosklerose.

Wien.klin.Wschr. 22, 1 (1969)

BRAUNSTEINER,H., S.SAILER, F.SANDHOFER, R.DIPAULI, F.GABL, A.JUNG

Lipidwerte bei gesunden Personen und Patienten mit Myokardinfarkt.

Wien.klin.Wschr. 77, 859 (1965)

BUZZI,A.

Atherosclerosis obliterans of the extremities and coronary insufficiency.

Prensa Med.Argent. 46, 915 (1959)

CARLSON,L.A.

Serumlipids in normal men.

Acta med.scand. 167, 377 (196o)

CASTRO,J.E.

Aortography in chronic obstructive arteriopathies.

Dia.Med. 31, 14o4 (1959)

DAMMER,G.

Zur Häufigkeit von Hyperlipoproteinämien mit Hilfe der Lipidelektrophorese auf Cellulose-Acetat-Folie und Agarose-Agar.

Inaug.Diss. Freie Universität Berlin, 1973

DAWBER ,T.R., H.E.THOMAS

Prophylaxis of coronary heart disease, stroke and peripheral atherosclerosis.

Ann.Ny.Acad.Sci. 149, 1o38 (1968), New York

DIETZ,E.

Laboruntersuchungen der Blutfette.

Arbeitsmed.Sozialmed.Arbeitshyg. 11, 3o4 (1969)

DIEZEL,P.B.

Histochemische Befunde an der Gefäßwand bei Arteriosklerose.
in: Pathophysiologische und klinische Aspekte des Fettstoffwechsels, G.Schettler, S.133
Symposion April/Mai 1965 Heidelberg

DYERBERG,I., N.HIØRNE,

Treatment of essential hyperlipidaemia.

Lancet I, 422 (197o)

EMMRICH,R.

Therapie der Arteriosklerose mit Ansatzpunkt an den sogenannten Risikofaktoren.

Münch.Med.Wschr. 11o, 1918 (1968)

FORSTER,G.

Zur Klinik und Einteilung der Hyperlipidämie.

Die Med.Welt 28, 1553 (1969)

FRAMINGHAM-Studie 1957

Amer.J.publ Health 47, 4 (1957)

FREDRICKSON,D.S., R.J.LEVY, R.S.LEES

Fat transport in lipoproteins an integrated approach to mechanisms and disorders.

New Engl.J.Med. 276, 32 (1967)

FRIEDMANN,S.A., M.D.HOLLING, R.BROOK

Etiologic factors in aorto-iliac and femoropopliteal vascular disease.

New Engl.J.Med. 271, 1382 (1964)

GHILCHIK,M.W., A.S.MORISS

Insulin response to glucose in patients with peripheral vascular disease, arteritis and Raynaud's phenomenon.

Lancet 4.Dec.(1971), 1229

GHILCHIK,M.W., A.S.MORISS

Abnormal insulin response in patients with small vessel disease.

Lancet 4. Dec.(1971), 1227

GOFMAN,J.W.

Present status of problem of lipids metabolic disturbances relationship to genesis of arterial disease.

Tr.A.Life Insur.M. Dir.America 36, 13 (1953)

GOFMAN,J.W., F.T.LINDGREN, W.YOUNG

The filtration concept of atherosclerosis and serum lipids in the diagnosis of atherosclerosis.

aus: M.Sandler and G.H.Bourn: Atherosclerosis and its origin
New York Academic Press 197 (1963)

GOFMAN,J.W.

Role of lipids and lipoproteins in atherosclerosis.

Science 111, 166 (1950)

GREENHALGH,R.M., D.S.ROSENGARTEN, I.MERVART, B.LEWIS, J.S.CALNAN, P.MARTIN

Serum lipids and lipoproteins in peripheral vascular disease.

Lancet 947, 30.Oct. (1971)

GREENHOUSE,A.H.

Bloodlipids and strokes; are they related?

J.Chron.Dis. 32, 823 (1971) Pergamon Press

GRETEN,H.

Diagnose und Differenzierung von Hyperlipoproteinämien.

Klin.Wschr. 47, 893 (1969)

HAMMING,J.J., M.VINK

Obstruction of the popliteal artery at early age.

J.Cardiov.Surg. 6, 516 (1965)

HARTMANN,G., L.K.WIDNER, H.STAUB

Eine einfache Methode zur Erkennung von Hyperlipidämien.

Helv.med.Acta 29, 515 (1962)

HARRIS-JONES, J.N.

Hyperuricamia and essential Hypercholesterinaemia.

Lancet I, 857 (1957)

HASSE,H.M.

Statistische Daten zur Prognose der arteriellen Verschlußkrankheit.
aus: Ratschow:Angiologie, S.6o9,
Thieme-Verlag Stuttgart,1959

HEIDELMANN,G.

Zusammenhänge zwischen arteriellen Verschlüssen der Extremitäten und Erkrankungen der inneren Organe.

Z.Ges.Inn.Med. 15, 516 (196o)

HEINLE,R.A., R.I.LEVY, FREDRICKSON,D.S. et al.

Lipid and carbohydrat abnormalities in patients with angiographically documented coronary artery disease.

Amer.J.Cardiol. 24, 178 (1969)

HEISIG,N.

Die Wirkung von Pyridinolcarbamat (Anginin) bei peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen.

Med.Klin. 52, 2289 (197o)

HESS,H.

Die obliterierenden Gefäßerkrankungen.

München (1959)

HEYDEN,S.

Epidemiologie der Koronargefäßerkrankungen.
in: Pathophysiologische und klinische Aspekte des Fettstoffwechsels, G.Schettler, S.142
Symposion April/Mai 1965 Heidelberg

HEYDEN,S.

Die Artherogenese in den verschiedenen Gefäßgebieten vom epidemiologischen Standpunkt.

Mat.med.Nordmark 19, 566 (1967)

HILD,R.

Arteriosklerose der Gliedmaßenarterien.
in: Pathophysiologische und klinische Aspekte des Fettstoffwechsels, G.Schettler, S.2o7
Symposion April/Mai 1965 Heidelberg

HILD,R., Th.BRECHT, H.ZOLG

Das Lactat-Pyruvat-System als Indikator des Ruhestoffwechsels bei arterieller Verschlußkrankheit der Gliedmaßen.

Klin.Wschr. 44, 44 (1966)

HILD,R.

Epidemiologie, Pathogenese und Pathophysiologie der Arteriosklerosekrankheit.

Med.Welt (Stuttgart) 2o, N.F.,2754 (1969)

HILD,R.

Klinik der peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen.

Verh.dtsch.Ges.Inn.Med. 78, 499 (1972)

HUISMANS,B.D.

Häufigkeit doppelter Prä-Beta-Banden in Lipidelektrophorese auf Membranfolien bei Gefäßkranken.

Z.Klin.Chem.u.klin.Biochem. 2, 176 (1971)

HUTH,K., J.BLUMENTHAL, U.BÖCKER-STUMM, H.J.REIMERS

Zur Häufigkeit und Verteilung der Hyperlipoproteinämien.

Verh.dtsch.Ges.Inn.Med. 78, 1337 (1972)

JAMMARINO,R.M.

Clicinal lipid evaluations, protides of the biological fluids - 19 th annual colloquium -

Brügge 1971, im Druck

JAQUET,G.H., G.MEYER-BURGDORFF

Blood circulation findings and general prognosis in obliterative arterial diseases.

Thoraxchirurgie und Vask.Chirurgie 1o, 75 (1962)

JOURE,A. et al.

Disorders of glucide metabolism in atherosclerosis (coronary disease, degenerative arteriopathie of the lower extremities).

Bull.soc.Med.Hop. Paris 116, 1323 (1965)

JÜRGENS,J.L., N.N.BARKER, E.A.HINES

Arteriosclerosis obliterans: review of 52o cases with special reference to pathogenic and prognostic factors.

Circulation 21, 188 (196o)

KANNEL,W.B., J.J.SKINNER, M.J.SCHWARTH, D.SHURTLEFF

Intermittent claudication, incidence in the FRAMINGHAM study.

Circulation 41, 875 (197o)

KAPPERT,W.

Leitfaden und Atlas der Angiologie.

Verlag Huber, Bern 1966

KASPRZAK,J., KNAPIKZ, A.PACZINSKI

Correlation between the appearance of atherosclerosis of coronary vessels and arteries of the extremities.

Pol.Arch.Med.Wewnet 3o, 889 (196o)

KATZ,L.N., STAMMLER, L.HORLICK

Cholestrol metabolism in health and diseases; relationship to arteriosclerosis.

Am.Pract.a.Digest Treat. 1, 461 (195o)

KLEMENS,H.H., E.KISSLING, P.von LÖWIS of MENAR, R.SCHRÖDER, A.BREMER

Primäre Hyperlipoproteinämien bei Patienten mit Coronarerkrankung und peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen.

Verh.dtsch.Ges.Inn.Med. 78, 1342 (1972)

KREMER,G.J., F.REIMER, R.NICOLESCU, H.NIEMCZYK, D.MÜLLER

Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Hyperlipoproteinämiemuster bei Patienten mit manifestem Diabetes mellitus oder peripheren Durchblutungsstörungen.

Verh.dtsch.Ges.Inn.Med. 78, 1346 (1972)

KREUTZ,F.H., M.EGGSTEIN

Methode zur Bestimmung der Neutralfette.

Klin.Schr. 44, 262 (1966)

KUO,P.T.

Hyperglyceridaemia in coronary artery disease and its management.

JAMA, 2o1, No.2 87 (1967)

LEDIVINA,M., R.LUKSTIK

ß-Lipoproteins in serum in various forms of arteriosclerosis.
Z.Ges.Inn.Med. 16, 272 (1961)

LEFFLER,H.H.

Methods of cholesterin in serum for clinical use.

Amer.J.clin.Path. 31, 31o (1959)

LEREN,P., O.HAABREKKE

The lipid pattern in normals and atherosclerotics.

Acta med.scand. 189, 495 (1971)

LEREN,P., O.HAABREKKE,

Blood lipids in normals.

Acta med.scand. 189, 5o1 (1971)

LEREN,P., O.HAABREKKE

Blood lipids in patients with atherosclerosis oblite-rans of the lower limbs.

Acta med.scand. 189, 511 (1971)

LIN,T.M., K.K.CHEN

Cholesterol and relation to atherosclerosis.

Fortschr.Arzneimittelforsch. 127 (1959)

LINZBACH,J.

Allgemeine Pathogenese der Gefäßkrankheiten

in: M.Ratschow: Angiologie 14o, Stuttgart 1959

LISZEWSKA,D., E.LUKASIK

Coexistence of the obliterative arteriosclerosis of the lower limb with coronary disease.

Kardiol.Pol. 11, 3o1 (1968)

MATHIRAT,A., D.CLEMENT, A.RANGLARET, P.CRABIE

Study of lipid-cholesterol in metabolism in loo patients with chronic arteriopathy of the limbs, loo coronary patients and loo normal patients.

Rev.Atheroscler. 4, 5o, Paris (1962)

MECIANI,L., G.RICCI, E.CASTELLI, P.BOSSO, R.TRENTINI

Incidenza della cardiopatia coronarica manifesta o latente, nei pazient affetti da arteropatia obliterante periferica.

Min.cardioang. 15, 813 (1967)

MECIANI,L., G.RICCI, S.BOERI, G.SABATINI, G.BIASI, P.BIGLIOLI

Ulteriori contributi in tema di incidenza della cardiopatia coronaria in sogetti con arteriopatia obliterante aterosclerotica periferica.

Min.cardioang. 19, 147 (1971)

MONSERRAT,J., F.BALLESTA, L.TORRE

Arteriosclerosis obliterans of all four limbs, hypercholesterinemia and hyperlipemia, ligation of the intestinal lymphatic trunk.

Angiologia 23, 68 (1971)

MOREST,T.S.

Chronic obliterating peripheral diseases.

J.Kansas M.Soc. 51, 23o (195o)

MORRISON,L.M.

Serum phospholipid-cholesterol ratio as test for coronary atherosclerosis.

J.Lab.a.Clin.Med. 39, 55o (1952)

NOBBE,F., R.HILD

Über Fettstoffwechselstörungen, Diabetes und Hypertonie bei Gliedmaßenarterienverschlüssen in Abhängigkeit von der Verschlußlokalisation.

3.Angiologisches Symposion, Kitzbühel (1968)
in: Rotter,W., H.Kief, D.Gross: Lokalisierende Faktoren für Arterien- und Venenverschlüsse, S.2o7 (197o)

NOBBE,F.

Konservative Therapie bei chronischen Gliedmaßenarterienverschlüssen.

Verh.dtsch.Ges.Inn.Med. 78, 52o (1972)

NOBBE,F.

Hypercholesterinämie und Koronarsklerose.

Verh.dtsch.Ges.Inn.Med. 69, 64o (1963)

PETERS,J.H.

Relation of cholestrol to vascular disease.

Pennsylvania M.J. 53, 136 (195o)

RAPP,W., W.KAHLKE

Lipoprotein-Elektrophorese in Agarose-Gel.

Clin.Chim.acta 19, 493 (1968)

RATSCHOW,M.

Über die Ätiologie der okklusiven arteriellen Erkrankungen.

Med.Klin. 58, 344 (1963)

RATSCHOW,M.

Pathophysiologische und klinische Aspekte der arteriellen Verschlußkrankheiten.

Wien.Klin.Wschr. 76, 233 (1964)

ROSS,P.S.

Hypertension and arterial disease.

Ohio M.J. 47, 639 (1951)

ROSS,P.S.

Obesity, cholestrol, arterial disease and hypertension.

Ohio M.J. 47, 11o9 (1951)

SCHETTLER,G.

Ätiologie und Prophylaxe der Arteriosklerose.

Internist 2, 119 (1961)

SCHLICHT,L.

in: HESS, Die obliterierenden Gefäßerkrankungen
Urban u.Schwarzenberg Verlag , München 1959

SCHLIERF,G.

Therapie der primären Hyperlipidämien.
Dtsch.Med.Wschr. 32, 1315 (1971)

SCHOOP,W.

Angiologie-Fibel
2.Auflage, Stuttgart 1967

SCHWAB,M., W.DISSMANN, Th.DISSMANN, W.SCHUBERT

Der Einfluß des Alters auf die Flüssigkeitsräume des Körpers.
Klin.Wschr. 41, 1173 (1963)

SCHWARTZ,D. et al.

Comparative etiology of obliterating arteriopathy of the lower limbs and coronary arteriopathy.
Rev.atheroscler. 7, Suppl.3 24 (1965)

SELVAAG,A., G.OTTO

Coronary (ischemic) heart disease in patients with arteriosclerosis obliterans.
Acta med.scand. Suppl. 156, 59 (1956)

SELVAAG,O.

Mortality and life exspectancy among patients with obliterativ atherosclerosis treated by direct arterial surgery.
J.Oslo City Hosp. 11, 159 (1961)

SINGER,A., C.ROB

The fate of claudicator.
Brit.Med.J. 2, 633 (1960)

SPAULDING,W.D.

The prognosis of patients with intermittent claudication.

Canad.Med.Ass.J. 75, 1o5 (1956)

THIELE,P.

Hyperlipidämie- ein Progredienzfaktor der arteriellen Verschlußkrankheiten.

Dtsch.Gesundheitswoche 26, 198 (1971)

TILLGREN, C.

Obliterating arterial disease of the lower limbs. 3.Prognostic influence of concomitant heart disease.

Acta med.scand. 178, 121 (1965)

TRENCKMANN,H.

Idiopathische Hyperlipidämie mit coronaren und peripheren Durchblutungsstörungen.

Ärztl.Wschr. 19, 423 (1956)

VOLLMER,K.

Kleines Lehrbuch der Angiologie.

Springer Verlag Heidelberg, 1967

WANKE,R.

Arterielle Gefäßkrankheiten und Sympathikus-Chirurgie.

Münch.med.Wschr. 388 (1953)

WATSON,D.

Methode zur Bestimmung des Cholesterin und veresterten Cholesterins im Serum.

Clin.chim.Acta 5, 637 (196o)

WESSLER,S., M.J.SCHLESINGER

Peripheral arterial occlusive disease; methods and pathologic finding in amputated limbs.

Circulation 7, 641 (1953)

WHITE,N.K., J.E.EDWARDS, T.J.DRY

Relationship of degree of coronary atherosclerosis with age, in men.

Circulation 1, 645 (195o)

WIDMER,L.K.

Morbidität an Gliedmaßenarterien-Verschluß bei 64oo Berufstätigen. - Basler Studie.-

Bibl.Cardiol. 13, 67 (1963)

WIDMER,L.K., G.HARTMANN, F.DUCHOSAL, S.Ch.PLECHL

Risikofaktoren und Gliedmaßenarterienverschluß.

Dtsch.med.Wschr. 94, 11o7 (1969)

WOLLENWEBER,J., P.DOENCKE, H.GRETEN, R.HILD, F.NOBBE, F.H.SCHMIDT, E.WAGNER

Zur Häufigkeit von Hyperlipidämie, Hyperurikämie, Diabetes mellitus, Hypertonie und Übergewicht bei arterieller Verschlußkrankheit.

Dtsch.Med.Wschr. 96, 1o3 (1971)

WOLLENWEBER,J., H.WOHLENBERG, Ch.SCHLIERF

Zur Häufigkeit primärer und sekundärer Hyperlipoproteinämien.

Verh.dtsch.Ges.Inn.Med. 78, 1334 (1972)

ZETTLER,F.

Diagnose und Symptpmatologie der peripheren arteriellen Verschlußkrankheiten.

Münch.med.Wschr. 1o3, 1958 (1961)

Herrn Prof.Dr.W. S c h w a r t z k o p f f danke ich für die Überlassung des Themas und den ständigen Antrieb während der Durchführung und Fertigstellung der Arbeit.

Herrn Prof.Dr.B.K r ü g e r, ehem.Leiter der Angiologischen Ambulanz in der Chirurgischen Poliklinik der Freien Universität Berlin, jetzt Chefarzt der Chirurg. Abteilung im Städt.Krankenhaus Neukölln, danke ich für die Unterstützung bei der Auswahl des Patientengutes,

sowie Herrn Dr.Sonderkamp für den Einblick in die angiographischen Befunde.

Besondere Erwähnung verdienen die Assistentinnen des Fettstoffwechsellabors im Klinikum Westend, die mich in die Labormethoden einwiesen.

L e b e n s l a u f Sabine Thonig geb.Micklich

27.5.1944	geboren in Bautzen
18.2.1963	Abitur Kant-Gymnasium, Berlin-Spandau
24.2.1971	Ärztliche Prüfung an der Freien Universität Berlin
ab 1971	verheiratet
1.4.1972	Approbation als Arzt (Berlin)
1.4.1972 bis 3o.9.1973	Assistenzärztin in der Anästhesie-Abt. Städt.Krankenhaus Neukölln
ab 1.1o.1973	Assistenzärztin Anästhesie-Abt.Städt. Wenckebach-Krankenhaus, Berlin-Tempelhof

B. Ladewig - Dissertationsdruck - 1 Berlin 12 - Pestalozzistraße 106
Tel.: 3 12 88 85 - 3 13 81 98